

Université de Neuchâtel
Faculté des Sciences

**EFFETS NON LINÉAIRES DANS LES RÉACTIONS ASYMÉTRIQUES :
STÉRÉOSÉLECTIVITÉ DANS LA FORMATION DE COMPLEXES
MÉTALLIQUES HOMO- ET HÉTÉROLEPTIQUES.**

THESE

présentée à la faculté des Sciences

par

NATHALIE GUICHER

Chimiste diplômée de l'Université de Rennes

Pour l'obtention du grade de Docteur ès Sciences.



IMPRIMATUR POUR LA THESE

**Effets non-linéaires dans les réactions
asymétriques: Stéréosélectivité dans la formation
de complexes métalliques homo- et hétéroleptiques**

de Mme Nathalie Guicher

UNIVERSITE DE NEUCHATEL

FACULTE DES SCIENCES

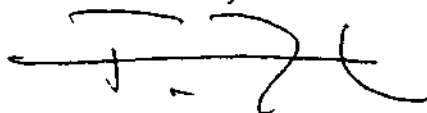
La Faculté des sciences de l'Université de
Neuchâtel sur le rapport des membres du jury,

Mme H. Stoeckli-Evans,
MM. K. Bernauer (directeur de thèse) et
A. Pfaltz (Bâle)

autorise l'impression de la présente thèse.

Neuchâtel, le 21 janvier 2002

Le doyen:



F. Zwahlen

Remerciements

Ce travail a été réalisé dans les laboratoires de Chimie Bioinorganique de l'Université de Neuchâtel, sous la direction de Monsieur le professeur Klaus Bernauer, de novembre 1996 à décembre 2001.

Je remercie très chaleureusement mon directeur de thèse, Mr le professeur K. Bernauer, de m'avoir donné la chance de réaliser ce travail. Je souhaite également lui exprimer toute ma gratitude pour son soutien, sa présence et sa sérénité qui furent constants.

Je remercie Madame la professeur H. Stoeckli-Evans pour les déterminations par diffraction des rayons X et l'intérêt qu'elle a porté à ce travail, ainsi que d'avoir accepté de faire partie du jury de thèse.

Je remercie Monsieur le professeur A. Pfaltz d'avoir accepté d'examiner ce travail en tant que membre du jury.

Je souhaite également remercier mes collègues Amel Cabort, Simona Ghizdavu Pellascio et Ulrich Scholten, pour leur soutien et les bons moments passés ensemble.

Un grand merci à tous ceux qui n'ont pas été cités, et qui ont participé de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

Enfin, je remercie l'Etat de Neuchâtel et le Fond National Suisse de la Recherche scientifique pour leur soutien financier.

TABLE DES MATIÈRES

1.	<u>INTRODUCTION</u>	1
1.1	<u>EFFETS NON LINÉAIRES</u>	1
1.1.1	Définition et historique	1
1.1.2	Cas particulier : l'amplification asymétrique	6
1.2	<u>OBJECTIF ET ORIGINALITÉ DU TRAVAIL</u>	7
1.2.1	Introduction	7
1.2.2	Conditions nécessaires à l'amplification asymétrique	9
1.2.3	Choix de la réaction	11
1.2.4	Les différentes étapes de l'étude	12
1.2.4.1	<u>Etude du système catalytique</u>	12
1.2.4.2	<u>Etude du système: complexe catalyseur(ML)-produit</u>	13
1.2.4.3	<u>Etude cinétique de la réaction en présence et en l'absence du catalyseur</u>	13
1.2.4.4	<u>Test de l'amplification asymétrique</u>	13
2.	<u>RÉSULTATS ET DISCUSSION</u>	14
2.1	<u>ETUDE DU SYSTÈME CATALYTIQUE</u>	14
2.1.1	Etude des systèmes homoleptiques ML_2 et détermination d'une stéréosélectivité	14
2.1.1.1	<u>Méthodes utilisées pour déterminer la stéréosélectivité</u>	14
2.1.1.1.1	Par dichroïsme circulaire	14
2.1.1.1.2	Par RMN 1H	15
2.1.1.2	<u>Etude des systèmes binaires $M(II)$: Semicorinne = 1 : 2</u>	17
2.1.1.2.1	Les semicorinnes	17
2.1.1.2.2	Stéréosélectivités de la formation de complexes $M : L = 1 : 2$ en solution	19
2.1.1.2.3	Spectres UV/Vis, stéréosélectivité et stéréochimie des complexes $[M(1\star)_2]$ en solution	22
2.1.1.2.4	Structures moléculaires des complexes à l'état solide	25
2.1.1.2.5	Discussion et conclusions	35
2.1.1.3	<u>Etude des systèmes binaires $M(II)$: bis(pyrrolidin-2-yl)-2,6-pyridine = 1 : 2</u>	41
2.1.1.3.1	Le bis(pyrrolidin-2-yl)-2,6-pyridine (bpp)	41
2.1.1.3.2	Interaction entre $[Cu(bpp)H_2O]^{2+}$ et l'ion carbonate	43
2.1.1.3.3	Séparation des diastéréoisomères $[Cu(meso-bpp)H_2O]^{2+}$ et $rac-[Cu(bpp)H_2O]^{2+}$	52

2.1.1.3.4	Résolution du mélange racémique des énantiomères $[\text{Cu}((\text{S,S})\text{-bpp})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ et $[\text{Cu}((\text{R,R})\text{-bpp})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$	55
2.1.1.3.5	Isolement des ligands libres $(\text{H}_2\text{bpb})(\text{ClO}_4)_2$	56
2.1.1.3.6	Discussion et conclusion	57
2.2	<u>ETUDE DU SYSTÈME : COMPLEXE CATALYSEUR (ML) / PRODUIT</u>	60
2.2.1	Stabilité des systèmes ternaires M(II) : bis(pyrrolidin-2-yl)-2,6-pyridine : acide α-aminé = 1 : 1 : 1 et stéréosélectivité	60
2.2.1.1	<u>Introduction</u>	60
2.2.1.2	<u>Méthodes utilisées pour déterminer les constantes de formation des complexes ternaires</u>	61
2.2.1.3	<u>Le N-(ortho)-hydroxybenzyl acide α-aminé (o-hbaa)</u>	61
2.2.1.4	<u>Etude des systèmes ternaires Cu(II) : (S,S)-bpb : aa = 1 : 1 : 1</u>	67
2.2.1.4.1	Intérêts de l'étude	67
2.2.1.4.2	Détermination des constantes de formation des complexes ternaires $[\text{Cu}((\text{S,S})\text{-bpb})\text{aa}]^{n+}$ ($n = 0 ; 1$)	68
2.2.1.4.3	Conclusion	74
2.2.1.5	<u>Etude des systèmes ternaires Ni(II) : meso-bpb : aa = 1 : 1 : 1</u>	75
2.2.1.5.1	Intérêt de l'étude	75
2.2.1.5.2	Détermination des constantes de formation des complexes $[\text{Ni}(\text{o-Hhbaa})(\text{H}_2\text{O})_4]^{n+}$, $[\text{Ni}(\text{o-hbaa})(\text{H}_2\text{O})_3]$, $[\text{Ni}(\text{o-hbaa})_2]$	75
2.2.1.5.3	Détermination des constantes de formation globales des complexes ternaires $[\text{Ni}(\text{meso-bpb})(\text{aa})(\text{H}_2\text{O})_n]^{n+}$ ($n = 0 ; 1$)	76
2.2.1.5.4	Conclusion	82
2.2.1.6	<u>Etude des systèmes ternaires Ni(II) : (S,S)-bpb : o-hbaa = 1 : 1 : 1</u>	82
2.2.1.6.1	Intérêt de l'étude	82
2.2.1.6.2	Détermination des constantes de formation globales des complexes hétéroleptiques $[\text{Ni}((\text{S,S})\text{-bpb})\text{o-hbaa}]$	83
2.2.1.6.3	Conclusion	85
2.3	<u>AMPLIFICATION ASYMÉTRIQUE DANS LA RÉACTION D'HYDROLYSE DES ESTERS MÉTHYLIQUES DES ACIDES AMINÉS</u>	87
2.3.1	Etude cinétique de la réaction	87
3.	<u>PARTIE EXPÉRIMENTALE</u>	88
3.1	<u>GÉNÉRALITÉS</u>	88
3.1.1	Produits utilisés	88
3.1.2	Appareils utilisés	88
3.1.3	Préparation des solutions	89

3.2	Synthèse des ligands	89
3.2.1	Préparation du perchlorate dihydrogéo-bis-(pyrrolidin-2-yl)-2,6-pyridine ($H_2bpb(ClO_4)_2$)	89
3.2.1.1	<u>Réduction du bis(dihydro-3,4-pyrrol-2H-yl-5)-2,6-pyridine (bdpp) et préparation du complexe $[Cu(bpp)H_2O](ClO_4)_2$ à partir du mélange des diastéréoisomères méso ((R,S)-bpb) et racémiques du bpb ((R,R)-bpb; (S,S)-bpb)</u>	89
3.2.1.2	<u>Dédoublément des diastéréoisomères $[Cu(meso-bpb)H_2O]^{2+}$ et rac-$[Cu(bpp)H_2O]^{2+}$</u>	91
3.2.1.3	<u>Résolution du mélange racémique des énantiomères $[Cu((S,S)-bpb)H_2O]^{2+}$ et $[Cu((R,R)-bpb)H_2O]^{2+}$</u>	92
3.2.1.4	<u>Récupération du ligand bpb sous la forme $H_2bpb(ClO_4)_2$</u>	93
3.2.2	Préparation des N-(ortho)-hydroxybenzyl d'acides α-aminés (o-hbaa)	96
3.2.3	Synthèse des esters méthyliques des N-(ortho)-hydroxybenzyl d'acides α-aminés. (EMo-hbaa)	102
3.3	<u>DÉTERMINATION DES PKa DES O-HBAA</u>	105
3.4	<u>DÉTERMINATION DES CONSTANTES DE FORMATION DES DIASTÉRÉOISOMÈRES $[Cu(MESB-BPP)(CO_3)]$ ET RAC-$[Cu(BPP)CO_3]$</u>	107
3.5	<u>SYNTHÈSE DES COMPLEXES HOMOLEPTIQUES $[M(II)(SEMICORRINE)_2]$</u>	108
3.6	<u>DÉTERMINATION DE LA STÉRÉOSÉLECTIVITÉ DE FORMATION DES COMPLEXES HOMOLEPTIQUES $[M(II)(SEMICORRINE)_2]$</u>	111
3.6.1	Par dichroïsme circulaire	111
3.6.2	Détermination de la stéréosélectivité de formation des complexes $Zn(1a)_2$ par RMN 1H	112
3.7	<u>DÉTERMINATION DES CONSTANTES DE FORMATION DES COMPLEXES $[Ni(O-HBAA)(H_2O)_4]^{2+}$, $[Ni(O-HBAA)(H_2O)_3]$, $[Ni(O-HBAA)]^{2+}$</u>	116
3.8	<u>DÉTERMINATION DES CONSTANTES DE FORMATION DES COMPLEXES TERNAIRES $[Cu(BPP)(AA)]^{n+}$ (n = 1 POUR LES ACIDES α-AMINÉS NATURELS ; n = 0 POUR LES O-HBAA)</u>	117
3.8.1	Par dichroïsme circulaire (DC)	117
3.8.2	Récupération des complexes optiquement purs $[Cu(bpp)H_2O]^{2+}$	118

3.9	<u>DÉTERMINATION DES CONSTANTES DE FORMATION DES COMPLEXES TERNAIRES [Ni(mpp)(O-HBAA)]</u>	118
3.9.1	Préparation des échantillons	118
3.9.2	Synthèse du complexe ternaire [Ni(meso-bpp)(histamine)(Cl)]ClO₄ · 0.5CH₃OH	119
4.9.3	Récupération du (S,S)-bpp	120
4.	<u>RÉSUMÉ ET CONCLUSION</u>	121
5.	<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	125
6.	<u>ANNEXES</u>	132

1. INTRODUCTION

1.1 EFFETS NON LINEAIRES

1.1.1 Définition et historique

Lors de la synthèse d'une molécule possédant un centre d'asymétrie deux entités peuvent être obtenues, elles sont l'image l'une de l'autre dans un miroir et sont non superposables (telles que les deux mains) et sont pour cela dites chirales (du grec *cheir* : main). Elles sont liées par une relation d'énantiomérisme et leur mélange équimolaire est appelé mélange racémique. Ces molécules présentent les mêmes propriétés chimiques à l'égard d'un réactif ou d'un milieu achiral et la plupart de leurs propriétés physiques sont identiques. Cependant, ces énantiomères se différencient par leur interaction vis à vis de la lumière polarisée.

Si la distinction d'énantiomères par le chimiste demande en générale des méthodes spéciales cette distinction se fait d'une façon naturelle dans un organisme vivant. Par exemple la carvone qui est présente dans la nature sous les deux formes énantiomériques se caractérise par une odeur de fenouil pour l'un des énantiomères (S) et par un arôme de menthe verte lorsque l'autre énantiomère est présent¹.

Malgré la possibilité de la reconnaissance de la chiralité par l'organisme, environ 50% des molécules thérapeutiques sont encore distribuées sous leur forme racémique, ceci ne pose aucun problème tant que l'énantiomère non ciblé reste inactif ou présente la même activité que son image miroir (absence de la reconnaissance de la chiralité). Cependant il existe des exceptions, en 1960 l'administration du sédatif thalidomide sous sa forme racémique a provoqué des effets tératogènes dus à la présence de l'énantiomère non ciblé¹.

La distribution de molécules thérapeutiques sous la forme racémique a été longtemps privilégiée par l'industrie car elle permettait d'abaisser le coût de production: la séparation des énantiomères (résolution) étant relativement onéreuse pour des quantités industrielles¹.

Aujourd'hui, les procédés industriels de fabrication des médicaments s'orientent largement vers la distribution d'un produit ne contenant qu'un seul énantiomère. Il est donc important pour le chimiste de pouvoir synthétiser l'énantiomère souhaité dans un excès énantiomérique le plus élevé possible pour éviter les étapes de résolution. En général un procédé est validé lorsque l'excès énantiomérique du produit est supérieur à 90 %.

Pour atteindre cet objectif, des synthèses asymétriques, catalytiques ou non, ont été développées. L'une des premières catalyses homogènes fut décrite par Knowles et Horner^{3,4} en 1968, elle permet l'hydrogénation des oléfines avec un excès énantiomérique de 4 à 15%. Par la suite, de nombreuses catalyses asymétriques ont été développées¹⁻² avec des excès énantiomériques souvent supérieurs à 90%. Ces synthèses asymétriques mettent très souvent en jeu la formation de complexes chiraux formés à partir d'un ion métallique et d'un ligand asymétrique appelé auxiliaire chiral. Ces complexes créent un environnement asymétrique autour des réactifs ce qui entraîne la formation majoritaire de l'un des énantiomères (stéréosélectivité cinétique)¹. Les auxiliaires chiraux sont eux mêmes synthétisés à partir du réservoir chiral des molécules naturelles (terpènes, acides aminés, alcaloïdes) ou par la résolution d'un mélange racémique⁵. En général, l'excès énantiomérique de l'auxiliaire chiral (% ee_{aux}) doit être maximal car celui des produits (% EE_{prod}) de la synthèse asymétrique lui est directement lié par la relation linéaire suivante :

$$EE_{\text{prod}} = EE_0 \times ee_{\text{aux}} \quad \text{Eq 1}^6$$

Avec EE₀ : excès énantiomérique du produit lorsque l'excès énantiomérique du ligand auxiliaire (ee_{aux}) est égal à 100.

Il existe cependant quelques exceptions à cette règle. En 1986, Agami et Kagan décrivent les premiers exemples où l'excès énantiomérique du produit n'est pas linéairement proportionnel à l'excès énantiomérique de l'auxiliaire. Ce fait est appelé **EFFET NON LINEAIRE**⁹.

La figure 1-1 présente trois cas possibles de relation entre l'excès énantiomérique du produit et celui de l'auxiliaire chiral : la relation linéaire qui correspond à l'équation 1(2), l'effet non linéaire positif(1) et l'effet non linéaire négatif(3)^{9,10}.

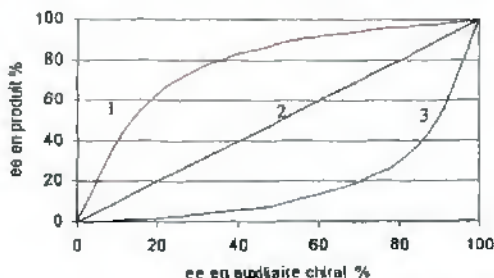


Fig.1-1 : Relations pouvant exister entre l'ee en produit et celui de l'auxiliaire chiral.

De tels effets non linéaires avaient déjà été mis en évidence par Horeau et Guetté^{11,12} lors de l'étude des propriétés physiques d'énantiomères optiquement pur et de leur mélange. La formation d'espèces diastéréoisomères et d'agglomérats par des interactions non liantes avait été alors proposée pour expliquer la divergence de ces propriétés. Quelques années plus tard Wynberg et Feringa¹³ montrèrent que de telles interactions non liantes entre des réactifs énantiomères pouvaient entraîner une divergence de propriétés réactionnelles : (vitesse et distribution des produits) d'un réactif énantiomériquement pur et de son mélange racémique.

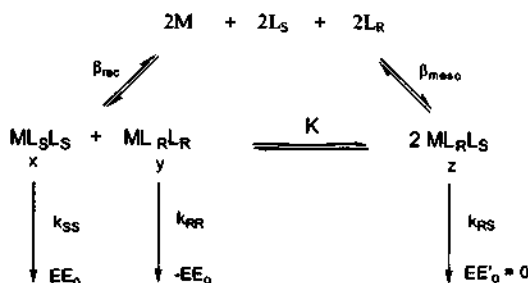
Après les premiers exemples publiés en 1986, beaucoup de réactions catalytiques et stoechiométriques montrant un effet non linéaire ont été mises en évidence¹⁴⁻²⁹.

En 1994, Kagan propose deux modèles pour quantifier et expliquer ces effets, basés sur la formation de diastéréoisomères. Le premier modèle correspond aux « systèmes ML_n » et le second à « l'effet réservoir »⁹.

- Systèmes ML_n

Nous avons choisi d'illustrer le premier modèle par le système ML_2 (ou $(ML)_2$). Ce système explique l'effet non linéaire par la formation de diastéréoisomères $ML_R L_S$, $ML_R L_R$ et $ML_S L_S$ catalytiquement actifs avec une réactivité différente (constante de vitesse), et présents dans des proportions fixées par une constante d'équilibre K (figure 1-2). Selon la réactivité du complexe meso $ML_R L_S$ par rapport aux complexes optiquement actifs $ML_S L_S$ et $ML_R L_R$ un effet non linéaire positif ou négatif peut-être obtenu. L'intensité de cet effet étant plus au moins important selon leur concentration respective.

Pour le cas particulier où la répartition des énantiomères du ligand auxiliaire est statistique ($K = 4$) et les constantes de vitesse identiques ($k_{RR} (k_{SS}) = k_{RS}$) alors un effet linéaire est observé. Dès que les constantes de vitesse diffèrent, même si la répartition des énantiomères du ligand auxiliaire reste statistique ($K = 4$), un effet non linéaire peut-être observé. Il sera négatif si k_{RS} est supérieure à $k_{SS} (k_{RR})$ et positif dans le cas contraire. Si la constante K est supérieure à 4 ces effets sont exacerbés, si elle est inférieure à 4 les effets de non linéarité seront plus faibles. Des principes identiques sont appliqués pour les systèmes ML_n ($n > 2$).



Produits

$$\text{avec } K = z^2 / xy = \beta_{meso}^2 / \beta_{rac}^2$$

Fig. 1-2 : système ML_2 .

• L'effet réservoir

Le modèle de l'effet réservoir explique le comportement non linéaire par la formation de diastéréoisomères stables qui n'ont aucune activité catalytique. Si l'excès énantiomérique de ces diastéréoisomères appelé excès énantiomérique réservoir (ee_{res}) diffère de celui initial de l'auxiliaire chiral (ee_{aux}) alors l'excès énantiomérique du ligand mis en jeu dans la formation du composé catalytiquement actif (ee_{eff}) est également différent de celui initial, ce qui produit l'effet non linéaire (figure 1-3)^{9,15,17,18}

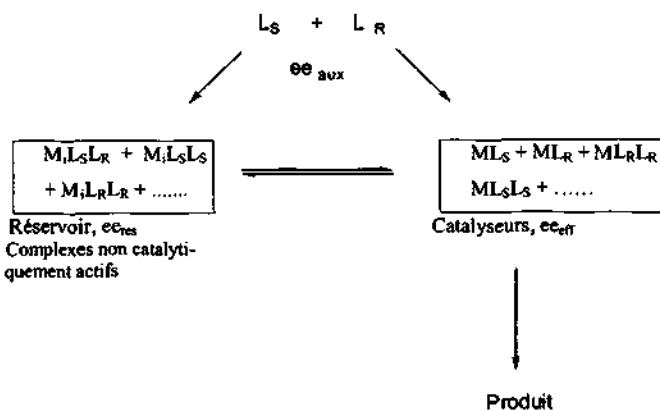


Fig. 1-3 : modèle effet réservoir

Pour ce modèle, il est possible d'observer un effet non linéaire positif, par exemple, lors de la formation majoritaire de dimères $M_2L_S L_R$ thermodynamiquement stables et catalytiquement inactifs, cette formation peut entraîner un piège total ou partiel de l'énantiomère minoritaire du ligand auxiliaire. L'excès énantiomérique effectif est alors supérieur à celui initial du ligand auxiliaire. Par contre, si ce sont les espèces dimères chirales $M_2(L_S)_2$ et $M_2(L_R)_2$ qui se forment majoritairement alors un effet non linéaire négatif pourra être observé.

D'autres effets « réservoir » qui ne peuvent être interprétés par le modèle proposé, peuvent être observés lorsqu'une espèce optiquement pure (complexe : $M'L'$ ou molécule : L') est additionnée au milieu (0.5 eq)^{9,25-29}. Cette espèce forme préférentiellement un complexe catalytiquement inactif et thermodynamiquement stable avec l'un des énantiomères (L) du ligand auxiliaire ($M'L'L$, MLL'), l'autre énantiomère se trouve alors pratiquement seul pour former l'espèce catalytiquement actif : ceci correspond à une résolution cinétique du ligand auxiliaire. L'excès énantiomérique de l'auxiliaire chiral engagé dans la formation du catalyseur est alors supérieur à celui initial. Ce type d'effet réservoir est aussi appelé : le poison chiral. Il est a priori moins intéressant puisqu'il nécessite l'apport d'une molécule chirale optiquement pure.

Ces modèles montrent que les effets non linéaires peuvent avoir lieu lors d'une catalyse asymétrique dès que des associations entre les ligands chiraux ont lieu à l'intérieur ou à l'extérieur du cycle catalytique. Les associations diastéréomériques sont à l'origine de la différence de propriétés entre la réaction effectuée à partir de l'auxiliaire chiral optiquement pur et celle réalisée avec un excès énantiomérique du ligand différent de 100. Ces modèles proposés par Kagan ont permis pour certaines réactions de déterminer l'origine de l'effet non linéaire. Cependant, lorsque plusieurs modèles peuvent correspondre aux données expérimentales il est alors nécessaire d'effectuer une étude cinétique pour attribuer le mécanisme exact²⁹.

1.1.2 CAS PARTICULIER : L'AMPLIFICATION ASYMETRIQUE

Le terme « **amplification asymétrique** » a été attribué par Oguni³⁰ à une catalyse asymétrique donnant un très haut excès énantiomérique en produit pour un excès énantiomérique de l'auxiliaire chiral faible, ceci correspond à un effet non linéaire positif élevé. Kagan fut le premier à décrire une amplification asymétrique significative lors de l'oxydation catalytique dite de Sharpless du E-géraniol³¹. Quelques années plus tard par modélisation et sur la base du mécanisme de la réaction proposé par Sharpless, il suggère que cet effet non linéaire positif est dû à la formation de dimères $(ML)_2$ catalytiquement actifs, l'espèce meso $(ML_S ML_R)$ étant la moins réactive et la plus abondante^{9,32}.

L'amplification asymétrique est l'effet non linéaire le plus intéressant puisqu'il permet d'utiliser un auxiliaire chiral peu résolu et d'obtenir des rendements énantiomériques élevés en produits. L'utilisation de cette propriété au niveau industriel peut donc diminuer le coût de revient de la synthèse d'une molécule chirale³³. L'entreprise Merck utilise cette propriété lors de catalyses asymétriques mettant en jeu l'auxiliaire chiral α -pinène, ce composé étant relativement difficile à obtenir sous sa forme énantiomériquement pure.

Lorsque de tels enjeux se présentent, l'utilisation de l'effet non linéaire positif doit s'effectuer en tenant compte de l'aspect cinétique de cet effet sur la réaction, car il peut avoir des conséquences importantes sur la rentabilité du procédé. Pour les deux modèles proposés par Kagan l'effet d'amplification se vérifie si les espèces composées des deux ligands énantiomères se forment majoritairement et présentent peu ou pas d'activité. Cette formation amenuise la concentration des espèces catalytiquement actives et par conséquent diminue la vitesse de la réaction par rapport à celle effectuée à partir du ligand auxiliaire optiquement pur. Les aspects cinétiques des effets non linéaires ont été développées par Blackmond.^{29,34}

L'étude de l'amplification asymétrique est d'autant plus intéressante qu'elle pourrait permettre dans une réaction d'autocatalyse de modéliser la propagation de l'activité optique sur la terre^{9,15,35-42}. L'initiateur du faible excès énantiomérique initial pouvant être la lumière circulairement polarisée^{43,45}, une éventuelle violation de la parité⁴⁶ ou encore l'absorption par un solide chiral tel que le quartz⁴⁷.

1.2 OBJECTIF ET ORIGINALITE DU TRAVAIL.

1.2.1 INTRODUCTION.

A notre connaissance, si les effets non linéaires ont pu être mis en évidence lors de certaines réactions asymétriques (catalytiques ou stoechiométrique) et être expliquées par des modèles, aucune étude n'a eu pour objectif de créer sur la base de ces données un système catalytique métal-ligand auxiliaire capable d'induire un effet non linéaire.

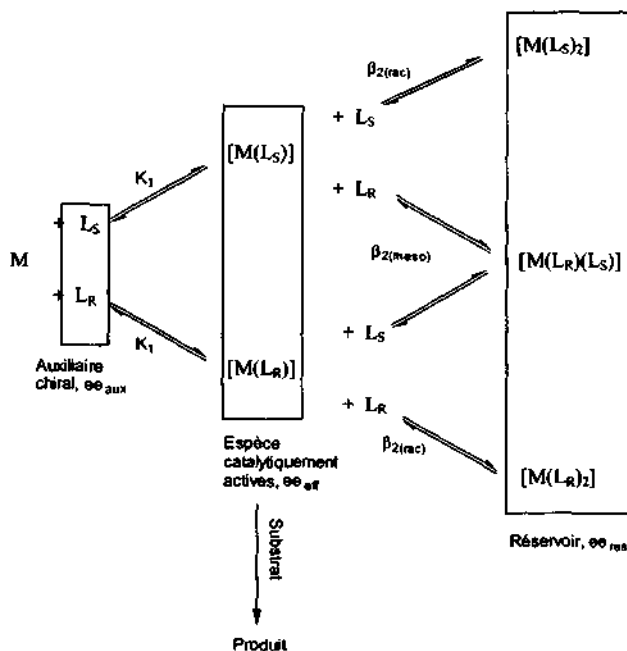
L'intérêt de ce travail est de proposer un système métal-ligand auxiliaire pouvant créer une amplification asymétrique. Afin de réaliser un tel objectif, il est impératif de connaître en détail le comportement thermodynamique et cinétique du système métal-ligand auxiliaire envisagé.

Nous avons choisi un système M-L (L : ligand auxiliaire) pouvant induire un effet non linéaire positif par un effet réservoir. Les énantiomères de l'auxiliaire chiral L sont partiellement stockés sous la forme de complexes ML_2 catalytiquement inactifs et les complexes ML chiraux sont les catalyseurs. L'effet non linéaire est créé lorsque la distribution des énantiomères du ligand auxiliaire entre les trois complexes ML_2 n'est pas statistique ($K \neq 4$), dans ce cas la formation des complexes est stéréosélective (figure 1-4). L'expression de cette stéréosélectivité est donnée ci-dessous :

$$S = \beta_{meso} / 2\beta_{rac}$$

Avec β_{meso} = constante globale de formation du complexe $ML_R L_S$.

β_{rac} = constante globale de formation du complexe $M(L_R)_2$ ($M(L_S)_2$).



β = constante de formation globale = $K_1 \times K_2$

Fig.1-4 : Effet réservoir créé par la formation de complexes ML_2 . L'activité catalytique est maintenue par les complexes chiraux ML .



$$K = \frac{[ML_S L_R]^2}{[M(L_S)_2] \cdot [M(L_R)_2]}$$

Pour ce modèle, un effet non linéaire positif est observé lorsque les constantes de formation du complexe achiral $ML_R L_S$ (β_{meso}) est supérieure à celle des complexes chiraux ($2\beta_{rac}$) $ML_R L_R$ et $ML_S L_S$: l'énantiomère minoritaire selon le rapport de ces constantes est alors plus ou moins consommé dans l'espèce $ML_R L_S$, ce qui exacerbe l'excès

énantiomérique du ligand auxiliaire mis en jeu pour la formation des espèces catalytiques ML ($ee_{eff} > ee_{aux}$).

Par contre lorsque la constante de formation des espèces chirales non catalytiquement actives $ML_S L_S$ et $ML_R L_R$ est plus importante que celle du complexe meso $ML_R L_S$, l'énantiomère le plus abondant est d'avantage consommé et la différence de concentration entre les deux énantiomères s'amenuise, ceci a pour conséquence de diminuer l'excès énantiomérique du ligand auxiliaire mis en jeu dans la formation des complexes catalytiques ($ee_{meso} < ee_{aux}$) et de créer un effet non linéaire négatif.

Par conséquent si S est supérieure à 1, la formation du complexe meso est favorisée, la stéréosélectivité de formation des complexes ML_2 est dite positive et un effet non linéaire positif pourra être observé. Par contre si sa valeur est inférieure à 1 la formation des complexes chiraux est favorisée, la stéréosélectivité de formation des complexes ML_2 est dite négative et un effet non linéaire négatif pourra être observé.

Pour le cas particulier où la formation du complexe meso est fortement privilégiée ($S \gg 1$), elle peut aboutir au piège presque total de l'énantiomère du ligand auxiliaire le moins abondant, l'un des deux complexes chiraux ML est alors majoritairement présent dans le milieu et l'amplification asymétrique si la réaction est énantiosélective pourra alors être observée.

1.2.2 CONDITIONS NECESSAIRES A L'AMPLIFICATION ASYMETRIQUE.

L'observation d'une amplification asymétrique lors d'une catalyse asymétrique par le système réservoir que nous proposons nécessite plusieurs conditions qui sont :

- La formation du complexe meso doit être privilégiée par rapport à celle des complexes chiraux, la stéréosélectivité de formation des complexes ML_2 doit donc être positive: $\beta_{meso} > 2\beta_{rac}$.
- Le substrat doit se lier au complexe ML et cette coordination doit permettre d'abaisser notablement l'énergie d'activation de la réaction : l'effet d'amplification sera d'autant plus important que la cinétique de la réaction sera exacerbée par la présence du complexe ML.
- La réaction doit être stéréosélective.

Pour que la réaction et la formation des complexes ML_2 soient stéréosélectives, le nombre d'isomères de géométrie des complexes, ML_2 et MLS doit être le plus petit possible (S : substrat).

Le modèle réservoir que nous avons décrit précédemment nécessite également l'inactivité du complexe ML_2 et l'inhibition de la formation des complexes ML_n ($n > 2$), pour cela il est nécessaire que le nombre de coordination privilégié du cation métallique soit atteint pour le complexe binaire ML_2 .

Il est également indispensable que l'effet réservoir soit maintenu au cours de la réaction catalytique ce qui sera garanti si les complexes ML_2 possèdent des constantes de formation plus élevées que celle des complexes MLS .

Ces contraintes induisent pour le ligand auxiliaire L certaines propriétés que nous pouvons ainsi énumérer :

- Il sera pluridentate pour une stabilité notable des complexes ML et ML_2 .
- Il sera choisi tridentate pour les métaux de transition de nombre de coordination égale à 6 et bidentate pour ceux dont le nombre de coordination est égal à 4. Les métaux dont le nombre de coordination privilégié est égale à 6 peuvent également présenter une structure tétraédrique, par exemple si le ligand L est encombrant.
- Il devra présenter un mode de coordination prédéfini : pour un ligand tridentate, seule l'une des coordinations faciale ou périphérique doit être possible.
- Sa structure devra être rigide pour que le nombre de conformères du cycle chélate soit minime.
- Il devra être chiral et le ou les centres stéréogéniques devront être suffisamment encombrants et proches du centre de coordination pour induire une stéréosélectivité de formation des complexes homoleptiques ML_2 et hétéroleptiques MLS .
- Il est souhaitable que le ligand auxiliaire L possède un axe de symétrie C_2 qui réduit de moitié le nombre d'arrangements possibles entre le complexe ML et le substrat ou L par rapport à un ligand uniquement asymétrique.⁴⁹
- Les atomes de coordination du ligand L ne doivent pas être une source de formation de diastéréoisomères: en cas d'une configuration sp^3 leur configuration absolue doit être prédéfinie par les centres de chiralité fixes du ligand.
- Enfin, le ligand auxiliaire ne doit pas être modifié lors de la réaction catalytique.

1.2.3 Choix de la réaction.

Comme pour le ligand auxiliaire la réaction doit présenter certaines caractéristiques : elle doit être facile à mettre en œuvre, la formation de sous produit doit être évitée, son suivi cinétique doit pouvoir s'effectuer par une méthode simple, et elle doit être stéréosélective lorsqu'elle est catalysée par un complexe ML chiral.

Selon ces critères, nous avons choisi d'étudier l'hydrolyse des esters méthyliques des acides α -aminés. Cette réaction est en effet facile à mettre en œuvre, il n'y a pas de formation de sous produit, la cinétique peut être aisément suivie par la consommation du NaOH à un pH fixe et en présence du complexe ML, cette réaction peut être catalytique et énantiosélective selon son mécanisme.

La catalyse des esters des acides α -aminés par des cations métalliques et des complexes a été le sujet de nombreux travaux⁴⁹⁻⁵² depuis les premières expériences de Kroll⁵³ qui ont montré une catalyse de l'hydrolyse de ces composés par les ions métalliques. Ces études avaient pour objectif de modéliser le rôle du cation métallique dans les métalloenzymes^{54,55}. Elles ont permis une meilleure connaissance de cette réaction. Les deux chemins réactionnels les plus fréquemment proposés sont^{52,56} :

- L'attaque nucléophile de l'ion OH^- libre sur la fonction carbonyle de l'ester activé par sa coordination à l'ion métallique : l'ester est alors bidentate (fig.1-5, a).
- L'attaque nucléophile intramoléculaire sur l'ester de l'acide α -aminé par l'ion hydroxy OH^- coordiné au cation métallique (fig.1-5, b).

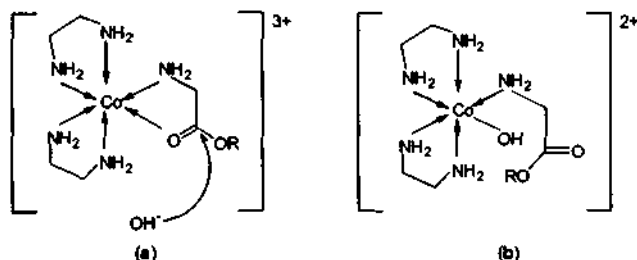


Fig.1-5 : Représentation d'une étape des mécanismes les fréquemment proposés pour l'hydrolyse de l'ester d'acide α -aminé par OH^- .

Lorsque le premier mécanisme (a) est impliqué, l'accélération de la réaction par le complexe ML ou le cation métallique est notable et la stéréosélectivité de la réaction si l'auxiliaire L est chiral est possible car le mode de coordination de l'ester méthylique de l'acide α -aminé bidentate permet la proximité de l'environnement du carbone asymétrique. Par contre pour le second mécanisme, la vitesse de l'hydrolyse est légèrement plus rapide que celle des esters libres : les effets dus à la coordination de l'ester au cation métallique par la fonction amine sont d'augmenter légèrement le caractère électrophile du carbone de la fonction carbonyle par une polarisation à longue distance⁵⁵ et d'exacerber la valeur de l'entropie par la proximité du réactif et du substrat. Avec ce mécanisme il est très peu probable d'observer une énantiosélectivité lorsque l'ester ne présente qu'un seul atome de coordination, car les substituants du carbone asymétrique de l'ester se trouvent alors éloignés de l'auxiliaire chiral L. Par contre, si pour ce mécanisme la coordination de l'acide α -aminé est bidentate soit par coordination du groupe carbonyle soit par le groupe méthoxy, alors la stéréosélectivité peut néanmoins être importante. Cette stéréosélectivité peut-être effective même si la proportion de cette espèce est faible, à condition que la vitesse réactionnelle de cet intermédiaire soit suffisamment élevée.

L'énantiosélectivité et la cinétique de l'hydrolyse des esters des acides α -aminé en présence du complexe ML dépendront du nombre d'atomes de coordination du ligand auxiliaire, de ses propriétés électroniques et stériques, de la configuration privilégiée du cation métallique et du pH de la solution.

1.2.4 LES DIFFERENTES ETAPES DE L'ETUDE.

Les différentes étapes de ce travail ont pour objectif de vérifier si le système M-L auxiliaire chiral remplit les conditions citées précédemment.

1.2.4.1 Etude du système catalytique.

Elle aura pour objectif de déterminer la stéréosélectivité de formation des complexes ML₂. La valeur de S sera calculée, si elle est supérieure à 1 alors le système choisi sera adéquat pour créer un effet non linéaire positif.

1.2.4.2 Etude du système catalyseur (ML)-produit.

Cette partie aura pour but de déterminer comment la chiralité du système catalytique peut être transférée sur le substrat dans le complexe hétéroleptique $[M(L)(AA)]$ en tant que complexe successeur de l'état de transition.

Pour les systèmes M/L présentant une stéréosélectivité de formation positive, la détermination des constantes de formation des complexes hétéroleptiques $[M(L)(AA)]$ sera effectuée. Elle permettra également de choisir les conditions optimales de la réaction ciblée qui seront celles de la plus grande stéréosélectivité de formation entre les complexes hétéroleptiques.

1.2.4.3 Etude cinétique de la réaction en présence et en absence du catalyseur.

Si l'étape précédente montre qu'une éventuelle stéréosélectivité de la réaction peut avoir lieu, l'étape suivante devra être l'étude de la cinétique de la réaction en présence du complexe optiquement pur avec les deux énantiomères du substrat. Cette étude confirmera et quantifiera la stéréosélectivité de la réaction.

La comparaison des constantes de cinétique de la réaction effectuée en présence du catalyseur ML avec celle de la même réaction réalisée en absence du catalyseur, soulignera une éventuelle catalyse ou une accélération de la réaction par le complexe ML. Ce résultat nous permettra de mettre en évidence le mécanisme de la réaction en présence du complexe ML et de choisir le rapport optimal $[ML]/[S]$ pour l'amplification asymétrique.

1.2.4.4 Test de l'amplification asymétrique.

Sur la base des résultats obtenus pour la stéréosélectivité thermodynamique (mesures d'équilibre) et cinétique (mesures de la vitesse réactionnelle) il devrait être possible de clarifier si l'importance d'une amplification asymétrique est liée directement à ces deux facteurs et ainsi vérifier les modèles qui ont été proposés dans ce contexte. A notre connaissance, une seule étude quantitative a été effectuée, elle a permis de vérifier partiellement le modèle ML_2 proposé par Kagan pour le cas particulier où la formation des espèces ML_2 est irréversible⁵⁷.

2. RÉSULTATS ET DISCUSSION.

2.1 ETUDE DU SYSTÈME CATALYTIQUE.

2.1.1 ETUDE DES SYSTÈMES HOMOLEPTIQUES ML_2 ET DÉTERMINATION D'UNE STÉRÉOSÉLECTIVITÉ.

2.1.1.1 Méthodes utilisées pour déterminer la stéréosélectivité.

2.1.1.1.1 Par dichroïsme circulaire.

V.A.Davankov et ses collaborateurs ont démontré l'utilité des mesures des spectres de dichroïsme circulaire pour déterminer la stéréosélectivité dans la formation de complexes hétéroleptiques (MLL')^{58,59}.

La stéréosélectivité dans la formation de complexes homoleptiques (ML_2), $S = \beta_{meso} / 2\beta_{rac}$ (cf. introduction), peut également être déterminée par des mesures de dichroïsme circulaire. Cette méthode, mise au point par Bernauer et coll.⁶⁰, consiste à faire varier l'excès énantiomérique du ligand tout en maintenant sa concentration totale constante. Pour garantir une formation quantitative des complexes homoleptiques et pour que la sélectivité s'exprime le plus possible dans les complexes métalliques et non pas dans le ligand libre, la concentration en ligand est choisie en fort excès par rapport à celle du métal de 10 à 100 fois plus importante. Les mesures du signal DC sont effectuées à des longueurs d'onde où seuls les complexes homoleptiques optiquement actifs [$M((R,R)-L)_2$] et [$M((S,S)-L)_2$] peuvent donner un signal.

Le calcul de la stéréosélectivité nécessite deux valeurs du signal DC, à une longueur d'onde donnée. Celle du mélange métal-ligand optiquement pur et celle d'un mélange métal-ligand dans lequel l'excès énantiomérique du ligand est différent de 1. Ce calcul s'effectue à l'aide d'un programme BASIC établi par K. Bernauer.

Lorsque la stéréosélectivité est en faveur du complexe meso (stéréosélectivité positive), [$M((R,R)-L)((S,S)-L)$], une détermination précise de la sélectivité $S = \beta_{meso} / 2\beta_{rac}$ est alors possible. En effet, pour un rapport des énantiomères donnés du ligand (entre 0 et infini mais différent de 1), la différence entre l'intensité expérimentale du signal DC et

l'intensité calculée pour une répartition statistique, augmente graduellement avec la stéréosélectivité.

Par contre, dans le cas d'une stabilité plus grande des complexes chiraux (stéréosélectivité négative), la déviation est plus faible et tend vers une limite. La détermination précise de S devient alors difficile, et seule des valeurs représentant une limite inférieure peuvent être obtenues. Ce manque de précision est dû à la différence de ΔG entre la distribution statistique et l'homochiralité pure. Cette différence est égale à $-RT \ln 2$ soit $1,72 \text{ kJ.mol}^{-1}$. Il faut souligner que cette incertitude est également propre aux autres méthodes de calcul de la stéréosélectivité (titrages acido-basique, spectrophotométrie, RMN).

Cette méthode présente l'avantage de pouvoir être utilisée quelques soient le solvant, les propriétés acido-basiques du ligand ou encore celles magnétiques du complexe. Le signal est de plus directement proportionnel aux concentrations des espèces optiquement actives du milieu. Enfin pour de faibles stéréosélectivités cette méthode reste précise.⁶⁰

2.1.1.1.2 Par RMN ^1H .

Pour les complexes diamagnétiques, la stéréosélectivité peut-être déterminée par RMN- ^1H . Les spectres des mélanges métal-ligand, dans une proportion de 1:2, sont enregistrés pour le ligand optiquement pur et son mélange racémique.

Pour le mélange du ligand racémique et du métal, les trois complexes diastéréoisomères peuvent se former : les complexes chiraux $[\text{M}((\text{S},\text{S})\text{-L})_2]$ et $[\text{M}((\text{R},\text{R})\text{-L})_2]$ et le complexe meso $[\text{M}((\text{S},\text{S})\text{-L})(\text{R},\text{R})\text{-L})]$. Le spectre RMN ^1H de ce mélange présente donc, pour un signal de protons équivalents, des pics qui correspondent aux complexes chiraux et d'autres au complexe meso. Les pics présents dans le spectre du ligand optiquement pur et dans celui de son mélange racémique sont attribués aux complexes chiraux. Les pics supplémentaires du spectre du mélange racémique, sont eux imputés au complexe meso.

Pour déterminer la stéréosélectivité, le pourcentage de complexes formés lors du mélange du ligand racémique et du métal doit être connu. Le calcul direct du rapport des intensités des pics de même déplacement chimique présents dans les deux spectres, ne permet la détermination de ce pourcentage. Car, les concentrations des solutions sont rarement identiques : pesées différentes, formation de précipité...etc. Il est en fait nécessaire, dans un premier temps, de calculer le rapport de l'intensité de chaque pic sur l'intensité total du signal auquel il appartient : le résultat est noté I . Ensuite, le quotient des deux valeurs I at-

tribuées à un pic présent dans les deux spectres, permet le calcul du taux de complexes chiraux ($[M(S,S)-L]_2$ et $[M(R,R)-L]_2$) formés pour le mélange du ligand racémique et du métal. Ce taux multiplié par 100 est noté A. Quelque soit le pic considéré, le rapport A est égal à une constante lorsqu'il n'est dû qu'aux protons des complexes chiraux. Un exemple est décrit en détail pour les complexes homoleptiques de la semicorrine : (1S, 9S)-diméthyl-5-cyanosemicorrine-1,9-dicarboxylates, avec le Zn^{2+} (tableau 3-8, partie expérimentale p114). Lorsqu'il est supérieur à cette constante, le pic est alors commun aux spectres des complexes diastéréoisomères. La stéréosélectivité est directement calculée à partir de ce rapport A. Un exemple de calcul est donné ci-dessous.

Etude des déplacements chimiques des protons CH_x . Calcul de l'intensité relative I pour le pic de déplacement chimique σ égal à Y ppm.

$$I = \frac{\text{intensité du pic}}{\text{Somme des intensités des pics attribués aux protons } CH_x \text{ (}\sum I\text{)}}$$

Le pourcentage de complexes chiraux formés lors du mélange racémique du ligand est égal à A défini ci-dessous.

$$A = \frac{I_{Y \text{ PPM, MÉLANGE RACÉMIQUE}}}{I_{Y \text{ PPM, OPTIQUEMENT PUR}}} \times 100$$

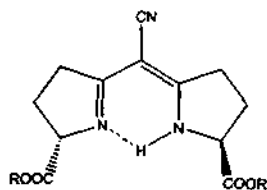
Et la stéréosélectivité S s'obtient en calculant le rapport suivant :

$$S = \frac{100 - A}{A} = \frac{\beta_{\text{meso}}}{2 \beta_{\text{rac}}}$$

2.1.1.2 Etude des systèmes binaires M(II) : Semicorrine = 1 : 2,

2.1.1.2.1 Les semicorrines

Les semicorrines, dont les (1*S*,9*S*)-dialkyl-5-cyanosemicorrine-1,9-dicarboxylates (S,S-semicorrineER, Fig.2-1) (**1a**) et (**1b**) qui ont été utilisés dans le présent travail, sont des auxiliaires chiraux bidentates qui présentent des propriétés nécessaires à l'induction d'une stéréosélectivité de formation des complexes homoleptiques ML₂ et hétéroleptiques MLS (S = ligand substrat).



1a R = -CH₃ **1b** R = -CH₂CH₃

Fig.2-1 : (1*S*, 9*S*)-dialkyl-5-cyanosemicorrine-1,9-dicarboxylate

Ces propriétés sont

- une symétrie C₂.
- une délocalisation des électrons π et des cycles hydroxypyrroles qui limitent le nombre de conformères possibles.
- des centres stéréogéniques encombrants et proches du centre de coordination.
- des atomes de coordination équivalents et d'une hybridation sp² lors de leur coordination à un cation métallique.

Les ligands "semicorrine" ont été initialement préparés comme intermédiaires de synthèse du cycle corrine précurseur de la vitamine B12 (Co²⁺) et du cycle hydrophorphine .

La synthèse de **1a** et **1b**, utilisé pour nos travaux, a été mise au point par A. Pfaltz et ses collaborateurs. Elle est basée sur l'analyse rétrosynthétique (Fig.2-2) qui a été élaborée par Eschenmoser et son groupe⁶¹.

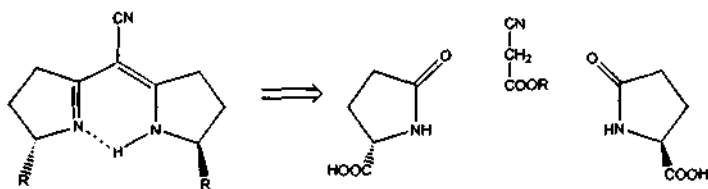


Fig.2-2 : Rétrosynthèse

Le schéma global de la synthèse est représenté ci-dessous⁶¹ (Fig.2-3).

La préparation de cet auxiliaire chiral remplit les critères établis par Kagan⁶². Elle est, en effet, relativement aisée et la molécule initialement optiquement pure est commerciale sous les deux formes énantiomériques et à un prix abordable.

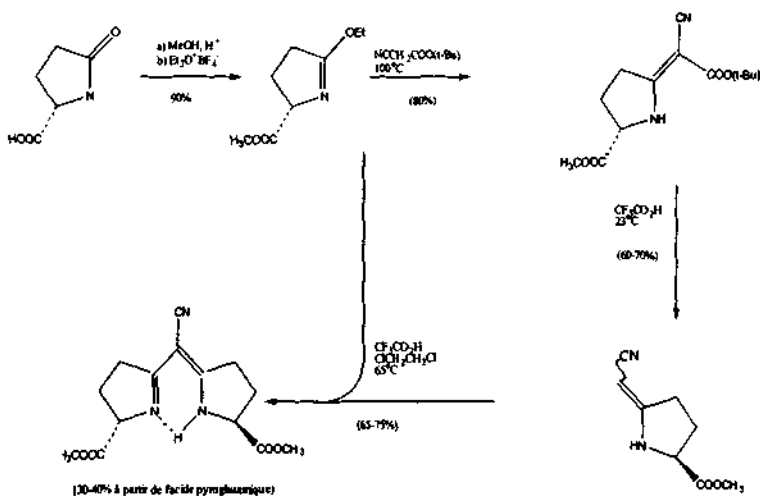


Fig.2-3 : Synthèse du composé (1S,9S)-dialkyl-5-cyanosemicorrine-1,9-dicarboxylate

2.1.1.2.2. Sélectivités de la formation de complexe $M:L = 1:2$ en solution.

Pour les complexes ML_2 , L représentant un ligand bidentate, deux géométries sont possibles : le plan carré et le tétraèdre.

Selon la configuration électronique d^n du cation métallique l'une ou l'autre est privilégiée. Cependant, la stéréochimie plan carré est pour le ligand semicorrine fortement défavorisée car elle engendre de fortes contraintes stériques intramoléculaires. On peut toutefois envisager l'existence d'une stéréochimie proche caractérisée par un angle dièdre entre les cycles chélates suffisamment important pour éviter des gênes stériques entre les substituants situés en α des atomes de coordination.

A partir de ces considérations et d'un modèle moléculaire représentée par les figures (Figs.2-4) suivantes, on peut déduire qu'une sélectivité positive ($S > 1$), qui correspond à une plus grande stabilité du complexe hétérochiral ($[M((R,R)-L)((S,S)-L)]$) par rapport aux complexes homochiraux ($[M((R,R)-L)_2]$ et $[M((S,S)-L)_2]$), devrait correspondre à une géométrie tétraédrique. Par contre, une sélectivité inverse devrait exister pour une géométrie pseudo plan carrée.

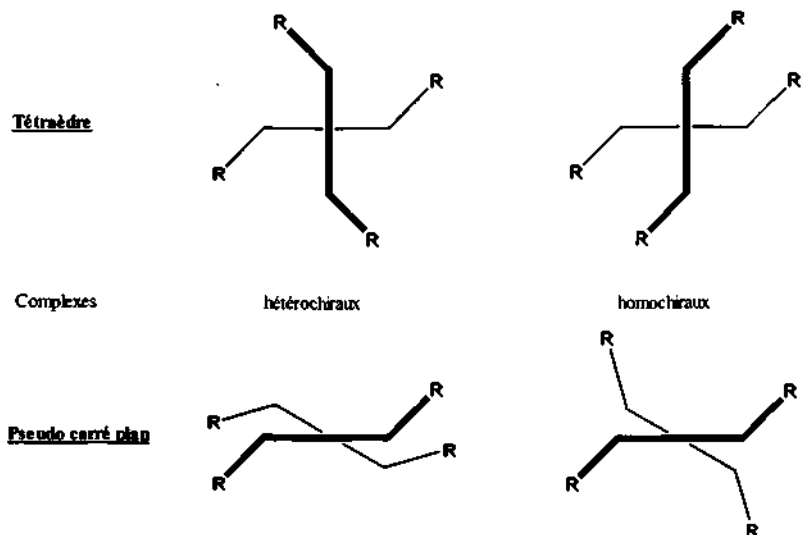


Fig.2-4 : Représentation schématique des modèles moléculaires d'une configuration tétraédrique et pseudo plan carrée.

Nous avons choisi de déterminer la stéréosélectivité pour les complexes ML_2 des métaux de transition suivants : Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} et Pd^{2+} . Ce choix nous permettra d'étudier l'influence de la configuration électronique d^n du cation métallique sur la stéréosélectivité. Ces cations métalliques présentent en plus l'intérêt d'être utilisés dans de nombreuses réactions catalytiques (tableau 2-1) différentes de celle que nous avons choisie d'étudier, ce qui ouvrira d'autres perspectives à notre étude.

Tableau 2-1 : Quelques réactions typiques, catalysées par les complexes des cations métalliques Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} et Pd^{2+} .

Réactions	Cation métallique
Cyclopropanation	Cu(II), Co(II), Zn(II)
Carbonylation (hydroformylation, Hydrocarboxylation)	Pd(II)
Hydroboration des oléfinés et cétones	Co(II)
Substitution allylique	Ni(II-0), Pd(II-0)
Cross-Coupling	Ni(II-0), Pd(II-0)
Réaction aldol	Zn(II)
Diels-Alder et hétéro Diels-Alder	Cu(II)
Alkylation des aldéhydes	Zn(II)

Les stéréosélectivités de formation des complexes homoleptiques $[M(\text{semicorrineEM})_2]$ ($[M(1a)_2]$, $M = Co^{2+}$, Ni^{2+} , Cu^{2+} , Pd^{2+}) et $[M(\text{semicorrineEE})_2]$ ($[M(1b)_2]$, $M = Co^{2+}$, Cu^{2+}) ont été déterminées par dichroïsme circulaire, celle des complexes $[Zn(1a)_2]$ par analyse des spectres RMN¹H. Les modes opératoires sont décrits dans la partie expérimentale 3-6 (p 110).

Les valeurs des stéréosélectivités $S = \beta_{mesol} / (2 \cdot \beta_{rac})$ sont indiquées dans le tableau 2-2. Les valeurs moyennes ont été déterminées sur environ 10 mesures.

A partir de ces valeurs plusieurs conclusions peuvent être tirées.

Selon les considérations précédentes effectuées à partir des modèles moléculaires, une structure tétraédrique peut-être suggérée pour les complexes ML_2 du Co^{2+} , du Ni^{2+} et du Zn^{2+} et une structure pseudo plan carrée pour ceux du Cu^{2+} et du Pd^{2+} .

Tableau 2-2 : Valeurs de la stéréosélectivité de formation des complexes homoleptiques ML_2 (solvant CH_3OH ; $T = 25^\circ C$).

M^{2+}	d^n	$[M(1a)_2]$	$[M(1b)_2]$	% des espèces $[M(1a)_2]$ pour une complexation totale de M^{2+}	
				$[M((R,R)-1a)((S,S)-1a)]$	$[M((S,S)-1a)_2]$ = $[M((R,R)-1a)]$
Co^{2+}	d^7	2.1 ± 0.2	8.2 ± 0.2	67.4	16.2
Ni^{2+}	d^8	2.3 ± 0.2	-----	69.6	15.2
Cu^{2+}	d^9	< 0.07	< 0.3	< 6.6	> 46.7
Zn^{2+}	d^{10}	$3.7 \pm 0.2^{a)}$	-----	78.8	10.6
Pd^{2+}	d^8	< 0.04	-----	< 3.8	> 48.1

^{a)} dans CD_3OD

La théorie du champ cristallin et celle des orbitales moléculaires prévoient que la structure plan carrée est la plus stable pour les ions métalliques de configuration d^8 . Pour le Ni^{2+} , cette géométrie est uniquement favorisée pour des ligands à champ fort, par contre pour le Pd^{2+} et le Pt^{2+} , elle est privilégiée quelque soit le ligand.⁶³

Il n'est donc pas inattendu d'observer une structure tétraédrique pour les complexes $Ni(1a)_2$ et une géométrie pseudo plan carrée pour les complexes de Pd^{2+} . La géométrie du complexe de Cu^{2+} peut être expliquée par l'effet Jahn-Teller qui favorise la géométrie plan carrée au détriment d'une configuration tétraédrique.⁶⁴

L'observation d'une structure tétraédrique pour le Co^{2+} n'est pas surprenante, car l'énergie de stabilisation du champ cristallin induite par cette configuration est maximale pour les complexes de configuration d^7 (ou d^2).

Pour le Zn^{2+} , d'une configuration électronique d^{10} , aucune des deux structures n'est favorisée par une distribution plus stable des électrons sur les orbitales moléculaires du

complexe. On peut donc penser que la géométrie tétraédrique est ici privilégiée car elle engendre des contraintes stériques moins importantes.

2.1.1.2.3 Spectres UV/Vis, stéréosélectivité et stéréochimie des complexes [M(1a)₂] en solution.

Pour les complexes ML_2 du Pd^{2+} et du Ni^{2+} , la comparaison des spectres d'absorption de deux échantillons, dont la composition est détaillée ci-dessous, a été effectuée dans l'objectif de confirmer les résultats de stéréosélectivité et l'attribution des structures.

Les deux échantillons contiennent la même quantité d'ions métalliques (Ni^{2+} ou Pd^{2+}) et de ligand. Le premier contient la semicorrineEM (1a) optiquement pure et le second son mélange racémique. La concentration en métal (Pd^{2+} ou Ni^{2+}) est la même pour les deux échantillons. Les rapports $[M] : [L]$ et $[NaCH_3CO_2] : [M]$ sont ceux des échantillons effectués pour la détermination de la stéréosélectivité (partie expérimentale 3.6 p110). Les échantillons sont thermostatés 20h à 25°C avant la mesure des spectres UV/Vis.

Pour le mélange racémique du ligand, lorsque la stéréosélectivité est négative ($S < 1$), la formation des complexes énantiomères $[M((R,R)-L)_2]$ et $[M((S,S)-L)_2]$ est favorisée au détriment de celle du complexe meso $[M((R,R)-L)((S,S)-L)]$. Si cette stéréosélectivité est importante la concentration du complexe meso peut être suffisamment faible pour que les spectres des complexes avec le ligand racémique et celui du ligand optiquement actif soient pratiquement superposables. Par contre, pour une stéréosélectivité positive, et pour la solution des complexes avec le ligand racémique la forme meso est toujours présent en proportion importante. On doit donc s'attendre à une différence entre les spectres d'absorption des solutions des complexes du ligand racémique et celles du ligand optiquement actif, cette dernière ne contenant qu'un énantiomère du complexe optiquement actif. Les stéréosélectivités déterminées par dichroïsme circulaire peuvent ainsi être confirmées de manière qualitative : les spectres des deux solutions contenant le Pd^{2+} sont superposables. Par contre, les deux solutions contenant les complexes du Ni^{2+} ont des spectres différents (figs. :2-5 et 2-6).

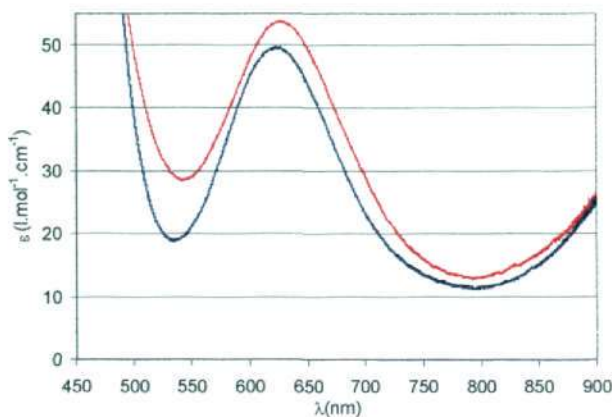


Fig.2-5 : Spectres d'absorption dans le domaine du visible des mélanges :
 $\text{Ni}^{2+}/(\text{S,S})\text{-L} : 1/7$ (courbe bleue) et $\text{Ni}^{2+}/(\text{S,S})\text{-L}/(\text{R,R})\text{-L} : 1/3.5/3.5$ (courbe rouge) ($[\text{Ni}^{2+}] = 3.35 \cdot 10^{-3} \text{ M}$). Pour $[\text{Ni}((\text{S,S})\text{-L})_2] \epsilon_{619\text{nm}} = 49.4 \text{ l.mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$

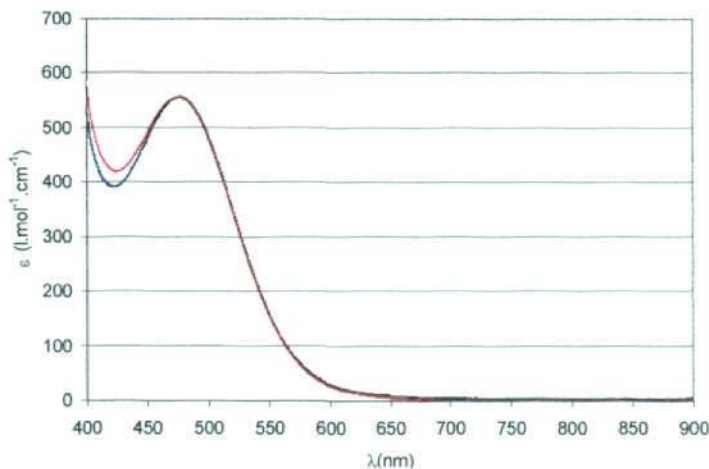
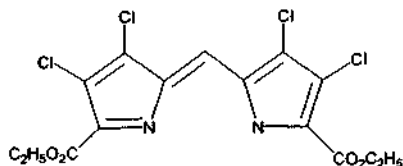


Fig.2-6 : Spectres d'absorption dans le domaine du visible des mélanges $\text{Pd}^{2+}/(\text{S,S})\text{-L} : 1/15$ (courbe bleue) et $\text{Pd}^{2+}/(\text{S,S})\text{-L}/(\text{R,R})\text{-L} : 1/7.5/7.5$ (courbe rouge) ($[\text{Pd}^{2+}] = 8.4 \cdot 10^{-4} \text{ M}$). Pour $[\text{Pd}((\text{S,S})\text{-L})_2] \epsilon_{477\text{nm}} = 556 \text{ l.mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$

Ces spectres d'absorption suggèrent l'attribution d'une structure différente pour les complexes ML_2 du Pd^{2+} et ceux du Ni^{2+} . En effet, lorsque des ions métalliques de même configuration électronique forment, avec un ligand donné, des complexes de structure identique, leurs spectres d'absorption présentent alors le même nombre de bandes de transition d-d. Or, les spectres d'absorption, dans le domaine du visible, des complexes ML_2 du Pd^{2+} présentent une seule bande dont le maximum est à 477nm, alors que ceux des complexes du Ni^{2+} se caractérisent par deux bandes dont les maxima se situent à 619nm et au delà de 900nm. Une troisième bande dont le maximum est situé vers 400nm est cachée sous celle du ligand.

Il est difficile de pouvoir attribuer à partir des spectres d'absorption une configuration tétraédrique aux complexes $[Ni(1a)_2]$. Car, le coefficient d'extinction molaire associé à la bande ${}^3T_1(F) \rightarrow {}^3T_1(P)$ est très faible ($\epsilon = 54.6 \text{ l.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) comparé à ceux des complexes $[Ni(\text{pyromethene})_2]$ ($\epsilon = 500 \text{ l.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) pour lesquels une structure tétraédrique a pu être déterminée^{65,67}.

Cette valeur du coefficient d'extinction molaire est plus proche de celle associée à la transition ${}^3A_2g \rightarrow {}^3T_{1g}$ que l'on peut observer pour une structure octaédrique^{66,67}. Ceci suggère que les atomes d'oxygène des fonctions ester se coordonnent au Ni^{2+} de manière à induire une structure octaédrique de type $M-N_4O_2$. Cette hypothèse est d'autant plus vraisemblable que E.Martell et ses collaborateurs ont démontré une configuration octaédrique déformée pour le complexe $[Ni(3,3',4,4'\text{-tetrachloro-5,5'-diethoxycarbonyldipyrromethene})_2]$ ($[Ni(2)_2]$) pour lequel la valeur du ϵ associée à la bande de transition ${}^3A_{2g} \rightarrow {}^3T_{1g}$ vaut $55.9 \text{ l.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$.^{65,67,68}



3,3',4,4'-tetrachloro-5,5'-diethoxycarbonyldipyrromethene

Fig.2-7

Bien que les stéréochimies en solution et à l'état solide peuvent-être différentes, une analyse structurale aux rayons X de quelques complexes a été effectuée pour confirmer les hy-

pothèses formulées et les structures associées aux complexes ML_2 à partir des mesures de stéréosélectivité.

2.1.1.2.4 Structures moléculaires des complexes à l'état solide.

Pour les structures tétraédrique et plan carrée, certaines propriétés relatives aux angles formés par l'ion métallique et les atomes de coordination sont attendues. Lorsqu'une structure tétraédrique est régulière : l'angle entre les plans des deux cycles chélates est égal à 90° , les quatre angles N-M-N non contraints par la rigidité du ligand sont alors égaux.

Par contre, pour une stéréochimie tétraédrique déformée : l'angle entre les plans des deux cycles chélates est alors inférieure à 90° , les angles N-M-N non chélates forment deux paires de valeur θ_2 et θ_3 , θ_1 est l'angle N-M-N chélate. Plus l'angle entre les cycles chélates est faible plus la différence entre θ_2 et θ_3 devient importante et plus la stéréochimie se rapproche de celle d'un plan carré. Et lorsque la structure est coplanaire, θ_2 vaut $(180-\theta_1)^\circ$ et θ_3 est égal à 180° .⁶⁶

La structure tridimensionnelle du complexe $[Cu((S,S)-L)_2]$, avec $L = (1S,9S)$ -5-cyano-1,9-bis(1-hydroxy-1-méthylethyl)semicorrine, un ligand analogue à **1a**, a été publiée par A.Pfaltz et ses collaborateurs⁶¹. Elle est décrite comme étant tétraédrique déformée, avec un angle entre les plans des ligands de 62° .

Les structures moléculaires, déterminées par diffraction aux rayons-X des complexes solides $[M(1a)_2]$ avec les ions métalliques Ni^{2+} , Pd^{2+} et Zn^{2+} ont été déterminées pour la première fois dans le cadre de ce travail. Dans le but d'obtenir des complexes cristallins homo- et hétérochiraux avec Ni^{2+} et Zn^{2+} le ligand a été utilisé aussi bien dans sa forme racémique que dans sa forme énantiomériquement pure. Dans la cas du Pd^{2+} , la sélectivité en faveur de la forme homochirale en solution est telle que l'on ne peut s'attendre à la cristallisation d'un complexe hétérochiral.

$[Pd((S,S)-1a)_2]$

L'analyse des cristaux oranges, obtenus à partir d'un mélange de $Pd(CH_3COO)_2$ et $(S,S)-1a$ dans le méthanol montre la présence de deux formes moléculaires légèrement différentes (molécule A et molécule B). Les angles dièdres, entre les plans des semicorrines, sont similaires à ceux du complexe de Cu^{2+} : $64.06(12)^\circ$ pour la molécule A et $61.82(12)^\circ$ pour la

molécule B. On pourrait donc suggérer que la stéréochimie des complexes ML_2 du Pd^{2+} est également tétraédrique déformée. Cependant, l'ouverture de deux angles N-Pd-N non chélates à environ 150 et 164 degrés et les valeurs des deux autres angles proches de $(180-01)^\circ$ ($\theta_{1, moy} = 88.8^\circ$; Tableau 2-6, p34) laisseraient envisager une structure pseudo plan carrée pour les complexes de Pd^{2+} . L'attribution de l'une ou l'autre des deux structures au complexe $[Pd((S,S)-1a)_2]$ reste donc ambiguë.

Les molécules A et B sont représentées dans la figure 2-8, des valeurs sélectionnées des longueurs de liaisons et des angles sont réunies dans les tableaux 2-5 et 2-6 (p33 et 34).

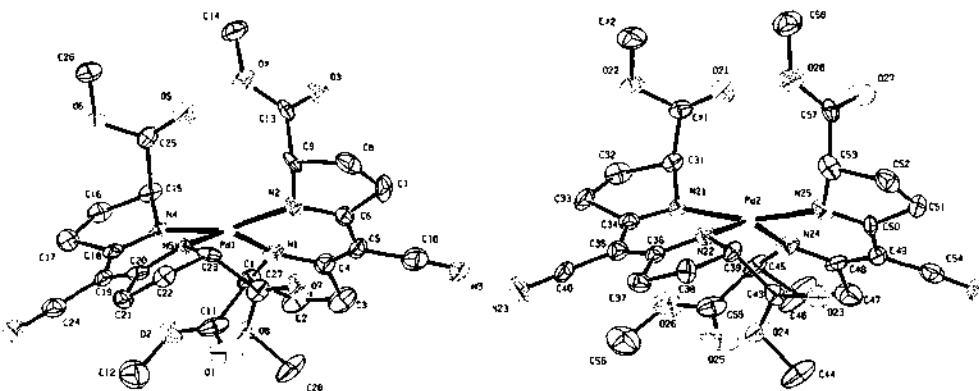


Fig. 2-8: Structure moléculaire des molécule A (fig. gauche) et B (fig. droite) de Δ - $[Pd((S,S)-1a)_2]$

$[Ni((S,S)-1a)_2]$

L'analyse structurale des complexes $[Ni((S,S)-1a)_2]$ aboutit à des résultats plus compliqués que ceux envisagés à partir des valeurs de la stéréosélectivité, mais corrobore ceux suggérés à partir des spectres UV-Visibles.

Les cristaux, obtenus à partir d'une solution contenant deux équivalents de $(S,S)-1a$ par mole de Ni^{2+} , montrent également la présence de deux sortes de molécules (molécule A et molécule B). Les deux molécules possèdent une stéréochimie hexacoordinée: chaque molécule de ligand, en plus des deux atomes d'azote, met à contribution un des atomes

d'oxygène du groupe méthoxy. Les molécules A et B diffèrent essentiellement par la longueur des liaisons Ni-O inférieure à la somme des rayons de van der Waals des atomes Ni et O (3.10 Å, A.Bondi, ⁶⁴) (tableau 2-5, p33).

Pour les deux molécules, on observe une légère dissymétrie des longueurs des liaisons Ni-N qui forment le même cycle chélate. La liaison, pour laquelle N est en α de la fonction ester coordonnée, est plus courte d'environ 1.5%.

La coordination des atomes d'oxygène, entraîne une distribution plus irrégulière des quatre angles N-Ni-N que celle issue d'un arrangement tétraédrique ou tétraédrique déformé, elle se rapproche d'avantage de celui créé par une géométrie cis- α dans un octaèdre régulier (fig.2-9, tableau 2-3).

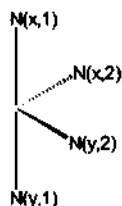


Fig.2-9: arrangement cis- α

Tableau 2-3: Valeurs des angles d'une géométrie cis- α et comparaison avec les valeurs expérimentales.

θ (degrés)	Valeur théorique	Valeur expérimentale
		Molécule A
N(x,1)-Ni-N(y,1)	180	153.42(18)
N(x,1)-Ni-N(y,2)	90	92.56(16)
N(x,2)-Ni-N(y,1)	90	108.73(16)
N(x,2)-Ni-N(y,2)	90	109.37(19)

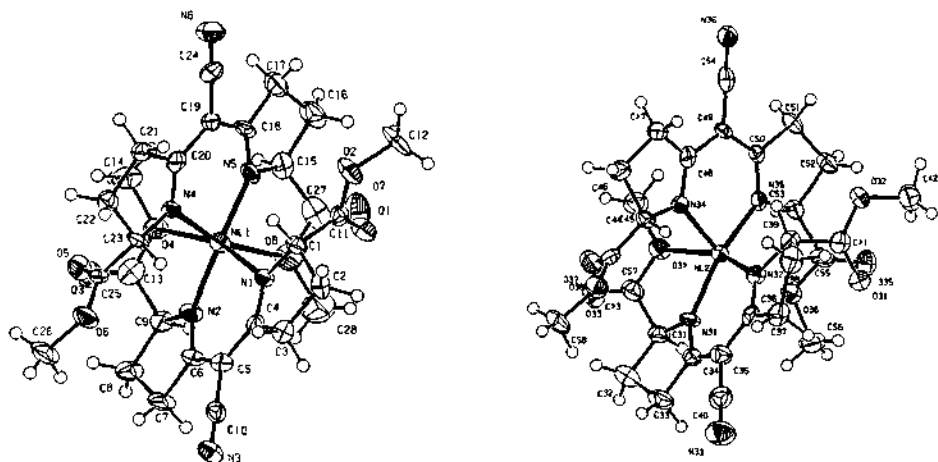
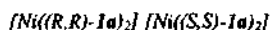


Fig.2-10 : Structure des molécules A (fig. droite) et B (fig. gauche) hexacoordinées de configuration Δ -[Ni((S,S)-1a)₂]



L'étude des cristaux des complexes ML_2 de Ni^{2+} , obtenus à partir du mélange racémique de 1a a amené à un résultat surprenant. La mesure en solution indique une stéréosélectivité permettant d'estimer une présence du complexe *meso* [Ni((S,S)-L)((R,R)-L)] trois fois plus importante que celles des diastéréoisomères chiraux. On pouvait donc envisager la cristallisation du complexe hétérochiral (*meso*). L'analyse structurale des cristaux obtenus montre cependant la présence des deux énantiomères des complexes homochiraux [Ni((S,S)-L)₂] et [Ni((R,R)-L)₂]. En conséquence, la structure moléculaire des deux complexes énantiomères devrait être identique à celle du complexe obtenu avec le ligand énantiomériquement pur. Or, d'importantes différences des complexes homochiraux racémiques, par rapport au complexe homochiral obtenu avec le ligand optiquement actif sont observées. Ces différences sont:

- Une molécule de solvant (méthanol) est présente par molécule de complexe, elle établit une liaison hydrogène avec l'azote de la fonction CN ($d(O-H) = 1.02(4) \text{ \AA}$; $d(H...N) = 1.93(4) \text{ \AA}$, $d(H...N)_{calculé} = 2.70 \text{ \AA}$, Pauling⁶⁴).
- Une seule forme moléculaire avec une structure hexacoordonnée est observée.

- Les groupes ester sont coordonnés en position cis par l'intermédiaire des groupes carbonyles et non pas par les groupes méthoxy, comme c'est le cas dans les formes A et B obtenues à partir du ligand optiquement actif.
- Les liaisons Ni-O sont plus fortes, la différence des longueurs des liaisons Ni-N, d'un même ligand est plus importante d'environ 3.95%, et l'arrangement des angles non-chélates se rapproche un peu plus d'une géométrie cis- α d'un octaèdre régulier (tableau 2-6, p34).

Deux bandes IR attribuées à l'élongation de la liaison C=O sont mises en évidence (tableau 2-4). Celle dont la fréquence est la plus faible (énergie de liaison plus faible) est attribuée au groupe carbonyle coordiné. (L'angle entre les deux plans de semicorrine vaut 55.90(0,14) degrés.)

Tableau 2-4 : Bandes IR attribuées à l'élongation de la liaison C=O

fonction	ν (cm ⁻¹) (mode, intensité)
C=O(ester libre)	1733 (v, F)
C=O(ester liée au métal)	1688 (v, F)

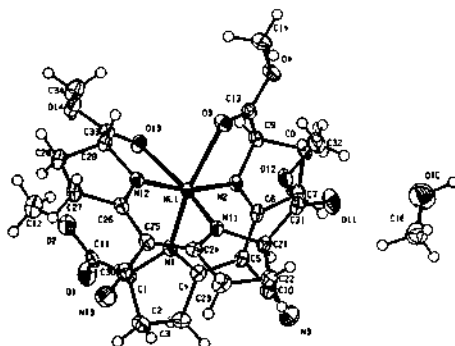


Fig.2-11 : Structure de l'unité Δ -(R,R) du complexe $\{\Delta$ -[Ni((R,R)-1a)]₂ Λ -[Ni((S,S)-1a)]₂

$[Zn((S,S)-1a)_2]$

L'analyse structurale du complexe $[Zn((S,S)-1a)_2]$ permet de lui attribuer une structure pentacoordinée à l'état solide. La géométrie du complexe est représentée dans la figure 2-12.

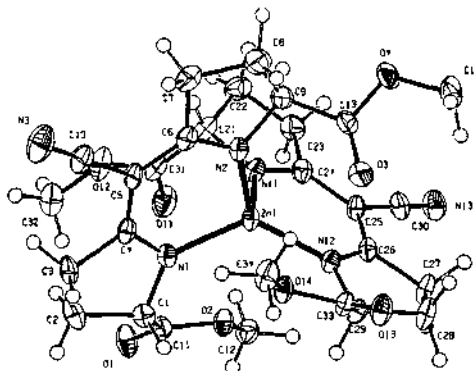


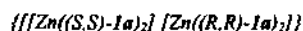
Fig.2-12 : Structure moléculaire de Λ - $[Zn((S,S)-1a)_2]$

Nous avons pu remarquer, lors de l'étude des structures hexacoordinées des complexes du nickel(II), qu'une différence des longueurs des liaisons Ni-N d'un même cycle chélate était associée à une interaction liante entre les oxygènes de la fonction ester et l'ion métallique et que cette différence, pour une même molécule, augmente avec la stabilité des liaisons Ni-O.

Pour le complexe $[Zn((S,S)-1a)_2]$, une telle différence des liaisons M-N, n'est notée que pour une seule des deux molécules de semicorrine. L'atome d'azote (N(12)) qui correspond à la liaison Zn-N la plus courte se trouve en α de la fonction méthoxy pour laquelle une interaction liante entre l'oxygène (O(14)) et le zinc est vraisemblable : la distance est inférieure ($d = 2.734(2)\text{\AA}$) à la somme des rayons de van der Waals ($\Sigma = 2.90\text{\AA}$) (A.Bondi,⁶⁴). Par contre, pour l'autre molécule de ligand, seules des interactions non liantes (dipôle-ion) entre l'oxygène (O(2)) de la fonction méthoxy et le zinc sont envisagées car la distance Zn-O est égale ($d = 2.896(2)\text{\AA}$) à la somme des rayons de van der Waals et les deux liaisons Zn-N ont la même longueur. Une seule bande IR à 1742 cm^{-1} , attribuée à l'élongation de la liaison C=O, est mise en évidence, ce qui signifie qu'une interaction Zn-O liante resterait faible.

L'angle dièdre entre les deux plans de semicorrine est égal à 81.84° (0.07).

On remarquera qu'il est difficile d'imputer la différence des longueurs des liaisons M-N à la seule coordination des atomes d'oxygène, car pour l'un des complexes de Pd^{2+} (molécule A), une différence de 3,1% est notée et aucune coordination des atomes d'oxygène des fonctions ester n'est vérifiée. Il est possible de penser que cette différence dépend aussi de la stéréochimie du complexe et de l'effet packing.



L'analyse structurale des cristaux formés à partir du mélange racémique de $1a$ et du Zn^{2+} donne un résultat identique à celui obtenu pour le Ni^{2+} . Les complexes chiraux $[Zn((S,S)-L)_2]$ et $[Zn((R,R)-L)_2]$ cristallisent au détriment du complexe meso, malgré leur stabilité plus faible en solution. De la même façon, une demi molécule de solvant (méthanol) est présente par molécule de complexe et une seule structure moléculaire est observée. Les distances Zn-O (2.902Å) sont égales (ou supérieures) à la somme des rayons de van der Waals des deux atomes, aussi aucune interaction liante entre eux n'est envisagée.

La valeur de l'angle entre les deux cycles chélates est calculée égale à 77.33° (0.06).

La distribution des angles N-Zn-N non chélates et leur somme ($\Sigma = 474.28^\circ$) sont proches de celles d'un arrangement tétraédrique déformé (468.92°). L'absence des deux paires d'angles (une seule est notée : $108.27(12)^\circ$) peut s'expliquer par l'effet packing. Une différence des longueurs des liaisons Zn-N pour un même ligand existe mais elle reste faible (0.85%).

Une structure tétraédrique déformée est donc proposée pour les complexes $[Zn((S,S)-1a)_2]$ et $[Zn((R,R)-1a)_2]$. On remarquera que les angles non-chélates de cette structure tétraédrique sont nettement moins ouverts que ceux de la structure hexacoordinée attribuée aux complexes ML_2 du Ni(II) (tableau 2-6, p34). Cette différence peut être responsable du changement de la chiralité: $\{[\Lambda-R,R][\Delta-(S,S)]\}$ pour le Zn^{2+} et $\{[\Delta-R,R][\Lambda-(S,S)]\}$ pour le Ni^{2+} .

La structure du complexe est représentée par la figure 2-13 (p32).

Des valeurs sélectionnées des longueurs de liaison et des angles pour l'ensemble des complexes pour lesquels les structures ont pu être déterminées sont réunies dans les tableaux 2-5 et 2-6 (p33 et 34).

Tableau 2-5: longueur de quelques liaisons choisies des complexes $[M(1a)_2]$

Complexe	Longueur des liaisons (Å)	
	molécule A	molécule B
[Pd((S,S)-L) ₂]	Pd(1)-N(1) :2.045(5)	Pd(2)-N(21) :2.010(5)
	Pd(1)-N(2) :2.011(6)	Pd(2)-N(22) :2.054(6)
	Pd(1)-N(4) :1.922(5)	Pd(2)-N(24) :2.045(5)
	Pd(1)-N(5) :2.056(4)	Pd(2)-N(25) :2.014(4)
[Ni((S,S)-L) ₂]	Ni(1)-N(1) :2.018(3)	Ni(2)-N(31) :1.957(4)
	Ni(1)-N(2) :1.964(4)	Ni(1)-N(32) :1.988(3)
	Ni(1)-N(4) :2.012(4)	Ni(1)-N(34) :1.992(4)
	Ni(1)-N(5) :1.978(4)	Ni(1)-N(35) :1.987(4)
	Ni(1)-O(4) :2.4129(31)	Ni(1)-O(34) :2.392(3)
	Ni(1)-O(13) :2.4477(40)	Ni(1)-O(36) :2.640(4)
[Ni((R,R)-L) ₂] + [Ni((S,S)-L) ₂]	Ni(1)-N(1) :2.0531 (15)	
	Ni(1)-N(2) :1.9720 (15)	
	Ni(1)-N(11) :2.0539 (17)	
	Ni(1)-N(12) :1.9737 (4)	
	Ni(1)-O(3) :2.3355(13)	
	Ni(1)-O(13) :2.3388(5)	
[Zn((S,S)-L) ₂]	Zn(1)-N(1) :2.001(3)	
	Zn(1)-N(2) :2.001(3)	
	Zn(1)-N(11) :2.026(3)	
	Zn(1)-N(12) :1.989(2)	
	Zn(1)-O(2) :2.896(2)	
	Zn(1)-O(14) :2.734(2)	
[Zn((R,R)-L) ₂] + [Zn((S,S)-L) ₂]	Zn(1)-N(1) :1.998(3)	
	Zn(1)-N(2) :1.981(3)	
	Zn(1)-N(1a) :1.998(3)	
	Zn(1)-N(2a) :1.981(3)	

Tableau 2-6 : valeurs de quelques angles choisis des complexes $[M(1a)_2]$.

Complexe	Valeur des angles (°)	
	Molécule A	Molécule B
[Pd((S,S)-L) ₂]	N(2)-Pd(1)-N(1) : 89.5(2)	N(21)-Pd(2)-N(22) : 88.8(2)
	N(4)-Pd(1)-N(5) : 88.15(19)	N(24)-Pd(2)-N(25) : 89.1(2)
	N(2)-Pd(1)-N(4) : 163.07(19)	N(21)-Pd(2)-N(25) : 163.8(2)
	N(2)-Pd(1)-N(1) : 93.9(2)	N(2)-Pd(1)-N(1) : 92.9(2)
	N(2)-Pd(1)-N(5) : 96.7(2)	N(2)-Pd(1)-N(1) : 96.9(2)
	N(2)-Pd(1)-N(1) : 151.48(18)	N(2)-Pd(1)-N(1) : 152.12(18)
[Ni((S,S)-L) ₂]	N(1)-Ni(1)-N(2) : 89.10(17)	N(31)-Ni(2)-N(32) : 89.59(17)
	N(4)-Ni(1)-N(5) : 89.9(2)	N(34)-Ni(2)-N(35) : 90.86(19)
	N(1)-Ni(1)-N(4) : 92.56(16)	N(31)-Ni(2)-N(34) : 114.52(18)
	N(1)-Ni(1)-N(5) : 108.73(16)	N(31)-Ni(2)-N(35) : 148.91(19)
	N(2)-Ni(1)-N(4) : 109.37(19)	N(32)-Ni(2)-N(34) : 92.75(17)
	N(2)-Ni(1)-N(5) : 153.42(18)	N(32)-Ni(2)-N(35) : 107.65(16)
[Ni((R,R)-L) ₂] + [Ni((S,S)-L) ₂]	N(1)-Ni(1)-N(2) : 86.56(7)	
	N(11)-Ni(1)-N(12) : 89.88(2)	
	N(1)-Ni(1)-N(4) : 91.09(6)	
	N(1)-Ni(1)-N(5) : 104.75(6)	
	N(2)-Ni(1)-N(4) : 105.47(6)	
	N(2)-Ni(1)-N(5) : 163.28(7)	
[Zn((S,S)-L) ₂]	N(1)-Zn(1)-N(2) : 93.80(11)	
	N(11)-Zn(1)-N(12) : 92.66(11)	
	N(1)-Zn(1)-N(11) : 114.14(11)	
	N(1)-Zn(1)-N(12) : 128.37(9)	
	N(2)-Zn(1)-N(11) : 100.86(11)	
	N(2)-Zn(1)-N(12) : 124.83(11)	
[Zn((R,R)-L) ₂] + [Zn((S,S)-L) ₂]	N(1)-Zn(1)-N(2) : 93.24(12)	
	N(1a)-Zn(1)-N(2a) : 93.24(12)	
	N(1)-Zn(1)-N(1a) : 132.88(12)	
	N(1)-Zn(1)-N(2a) : 108.27(12)	
	N(2)-Zn(1)-N(1a) : 108.27(12)	
	N(2)-Zn(1)-N(2a) : 124.86(12)	

2.1.1.2.5. Discussion et conclusions

Les mesures de la stéréosélectivité en solution montrent une très nette inversion entre les métaux de configuration électronique d^9 , d^8 (LS) et d^{10} et d^8 (HS) et d^7 de l'autre part. Le premier groupe, qui est connu pour favoriser une coordination tétragonale planaire, donne lieu à une stéréosélectivité négative. Le deuxième, qui favorise une géométrie de coordination tétraédrique, montre une stéréosélectivité positive. L'hypothèse que l'inversion de la stéréosélectivité est due au passage d'une structure tétragonale planaire à une géométrie tétraédrique est également appuyée, par l'influence des substituants sur la sélectivité. En effet, les valeurs reproduites dans le tableau 2-2 (p 21) pour les ligands **1a** et **1b** montrent que l'augmentation de l'encombrement stérique entraîne une augmentation de la stéréosélectivité dans le cas du Co^{2+} ; la formation du complexe tétraédrique $[Co((S,S)-1)_2]$ est d'autant plus défavorisée que les substituants sont volumineux. Par contre, pour les complexes $[Cu(1)_2]$, l'augmentation de l'encombrement des substituants R se caractérise par la diminution de la stéréosélectivité. Il est possible d'expliquer ce résultat en proposant que l'augmentation des contraintes stériques provoque une plus grande ouverture de l'angle dièdre entre les plans des deux semicorrines et par conséquent un rapprochement de la structure vers la géométrie tétraédrique. Ce changement de stéréochimie induit une différence de stabilité entre les complexes homochiraux et le complexe hétérochiral plus faible. Cette diminution s'effectue en faveur du complexe meso.

En ce qui concerne une éventuelle **amplification asymétrique** dans une réaction catalysée par ces complexes, nous pouvons conclure que seuls les systèmes mettant en jeu le Co^{2+} , le Ni^{2+} et le Zn^{2+} pourront induire une amplification asymétrique au cours d'une réaction. En effet, le modèle type "réservoir", que nous avons déjà décrit précédemment, nécessite pour induire une amplification asymétrique que le complexe hétérochiral soit plus stable que les complexes chiraux, ce qui correspond à une valeur de S supérieure à 1.

Cependant, la structure des complexes labiles à l'état solide, bien qu'elle ne corresponde pas nécessairement à celle en solution, montre que le comportement différent en fonction de la nature de l'ion métallique ne peut pas être expliqué par un simple changement entre des structures tétragonale planaire et tétraédrique.

Nous avons vu que l'attribution d'une stéréochimie à l'état solide pour les complexes du Pd^{2+} était ambiguë : une géométrie tétraédrique déformée ou pseudo plan carrée peut être envisagée. Cependant, la stéréosélectivité négative ($S < 1$) de la formation des complexes

$[\text{Pd}(\text{Ia})_2]$, lève cette ambiguïté en leur associant une géométrie pseudo plan carrée, en solution.

Il est probable que le complexe $[\text{Cu}(\text{Ia})_2]$ présente une géométrie analogue à celle de son homologue $[\text{Cu}((1\text{S},9\text{S})\text{-5-cyano-1,9-bis(1-hydroxy-1-méthylethyl)semicorrinato})_2]$. Cependant, comme pour le Pd^{2+} , la stéréosélectivité négative de formation des complexes homoleptiques lui confère une géométrie pseudo plan carrée plutôt que tétraédrique, en solution.

L'analyse structurale attribuée aux complexes du Ni^{2+} et du Zn^{2+} des stéréochimies plus compliquées que celles proposées à partir des mesures de stéréosélectivité.

Cette complexité est due à la coordination de un ou deux atome(s) d'oxygène qui entraîne(nt) la formation de complexes pentacoordinés et hexacoordinés et qui provoque(nt) l'irrégularité de l'arrangement MN_4 par rapport à une structure tétraédrique ou pseudo tétraédrique.

Il est difficile de déterminer si les liaisons M-O sont maintenues en solution, car elles sont en compétition avec la coordination du solvant. Les deux facteurs en balance sont la stabilisation due à la formation d'un cycle chélate avec le ligand d'une part, et la concentration beaucoup plus élevée du solvant, d'autre part. En plus, des effets d'empilement des molécules dans le solide peuvent avoir une certaine influence.

Si on fait l'hypothèse que les liaisons M-O peu liantes ne sont pas maintenues en solution, une structure tétraédrique est alors envisageable pour les complexes de $[\text{Zn}((\text{S},\text{S})\text{-Ia})_2]$. La somme des angles non chélates N-M-N de la structure pentacoordinée de cette molécule ($\Sigma = 468.20^\circ$), à l'état solide, est d'ailleurs très proche de celle de la structure tétraédrique ($\Sigma = 468.94^\circ$). La somme des angles non-chélates pour la structure tétraédrique a été calculée en déduisant de 655.40° la somme des deux angles chélates induits par la rigidité du ligand soit : 186.46° .

L'observation et la présence d'une seule bande d'élongation pour la liaison C=O confortent l'attribution d'un caractère peu liant à la liaison Zn-O. Enfin, la structure pseudo tétraédrique des complexes $[\text{Zn}((\text{S},\text{S})\text{-Ia})_2]$ et $[\text{Zn}((\text{R},\text{R})\text{-Ia})_2]$ obtenus à partir du mélange racémique du ligand corrobore l'attribution d'une stéréochimie pseudo tétraédrique aux complexes ML_2 du Zn^{2+} en solution.

Les liaisons Ni-O sont globalement plus fortes que celles établies entre le Zn(II) et les atomes d'oxygène, il est donc possible que ces liaisons ne soient pas maintenues en solu-

tion. De plus, l'analyse des spectres d'absorption des complexes $[\text{Ni}(\mathbf{1a})_2]$ suggère la présence d'un chromophore $[\text{NiN}_4\text{O}_2]$ en solution.

La structure moléculaire des complexes $\{[\text{Ni}((R,R)\text{-L})_2] [\text{Ni}((S,S)\text{-L})_2]\}$ solides, formés à partir du mélange racémique de $\mathbf{1a}$, conforte l'attribution d'une stéréochimie octaédrique déformée aux complexes $[\text{Ni}(\mathbf{1a})_2]$.

En admettant une coordination du groupe ester également en solution, la question de savoir si cette coordination a lieu par le groupe méthoxy ou par le groupe carbonyle reste sans réponse. En effet, le choix entre les deux modes de coordination semble dicté uniquement par les besoins d'espace dans le cristal.

La stéréosélectivité positive de formation des complexes ML_2 du Ni^{2+} , peut également être diacutée sur la base d'un arrangement cis- α des atomes d'azote dans un octaèdre : arrangement proposé à partir de l'analyse structurale. Les schémas de modélisation montrent en effet que le complexe hétérochiral crée des gênes stériques moins importantes que celles induites par ses diastéréoisomères (fig.2-14). Des encombrements stériques importants existent entre les substituants et les cycles hydroxypyrrroles, ils sont représentés par des quarts de cercles plus ou moins grands selon l'encombrement.

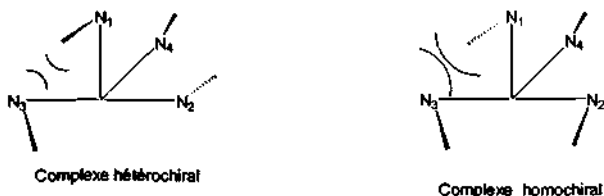


Fig 2-14 : schémas de modèles moléculaires

On soulignera que la chiralité des complexes homochiraux NiL_2 à l'état solide, est faiblement déterminée par la chiralité des ligands. Si on considère uniquement l'arrangement des cycles chélates N-N, la chiralité du complexe octaédrique est Δ - (S,S) pour le complexe issu du ligand optiquement actif, par contre celles des complexes énantiomères $[\text{Ni}((S,S)\text{-L})_2]$ et $[\text{Ni}((R,R)\text{-L})_2]$ du cristal racémique sont réciproquement Λ et Δ . Cette inversion de chiralité peut-être expliquée par la modification du groupe coordonné de la fonction ester ou par l'effet packing. L'hypothèse d'une faible prédétermination de la chiralité de l'arrangement des cycles de chélation par la chiralité du ligand est également étayée par le fait que

prédétermination de la chiralité de l'arrangement des cycles de chélation par la chiralité du ligand est également étayée par le fait que les complexes homochiraux du Zn^{2+} ont une configuration absolue opposée par rapport à ceux du Ni^{2+} et cela pour les complexes optiquement actifs et racémiques. Le tableau 2-7 réunit l'ensemble des structures théoriquement possibles et celles trouvées pour les différents ions métalliques.

L'attribution d'une structure octaédrique pour le Ni^{2+} et une structure tétraédrique pour le Zn^{2+} a déjà été observée pour les complexes $[M(3,3',4,4'-tetrachloro-5,5'-diethoxycarbonyldipyrrométhène)_2]$. Y. Murakami et ses collaborateurs⁶⁵ ont attribué à partir de l'analyse des spectres IR, UV-Visible et des mesures de diffraction de rayons-X de poudres une coordination tétraédrique déformée du type $M-N_4$ pour le complexe de Zn^{2+} et une coordination octaédrique déformée du type $M-N_4O_2$ pour le Ni^{2+} .

Plus tard E.T Clarke⁶⁶, par l'étude aux rayons-X des cristaux, conforte l'attribution d'une stéréochimie octaédrique déformée au complexe du Ni^{2+} et démontre qu'elle est due à une coordination faible des groupes carbonyles. Il propose aussi d'inférer la distorsion de l'arrangement tétraédrique $Ni-N_4$ à la seule coordination des atomes d'oxygène.

Cependant, cette position peut-être critiquée par le fait qu'une structure D_2 déformée a été obtenue pour le complexe $[Ni(3,3',5,5'-tetraméthyl\ pyrrométhène)_2]$, alors que le ligand ne possède pas, en α des atomes d'azote, des groupes pouvant se lier au cation métallique. Pour expliquer cette déformation l'effet packing ou encore une stabilisation électronique interne ont été invoqués.

Tableau 2-7 : Structures des complexes $[M(1a)_2]$ racémique et optiquement actifs

Complexe	M^{2+}	type M-O
$\Delta-[M((R,R)-1a)_2]$ $\Lambda-[M((S,S)-1a)_2]$	Zn^{2+}	methoxy
$\Lambda-[M((R,R)-1a)_2]$ $\Delta-[M((S,S)-1a)_2]$	Ni^{2+}, Pd^{2+} a)	methoxy
$\Delta-[M((R,R)-1a)(S,S)-1a]$	pas trouvé	
$\Lambda-[M((R,R)-1a)(S,S)-1a]$	pas trouvé	
$\Lambda-[M((R,R)-1a)_2] \Lambda-[M((S,S)-1a)_2]$	pas trouvé	
$\Delta-[M((R,R)-1a)_2] \Lambda-[M((S,S)-1a)_2]$	Ni^{2+}	carbonyl
$\Lambda-[M((R,R)-1a)_2] \Delta-[M((S,S)-1a)_2]$	Zn^{2+}	carbonyl
$\Delta-[M((R,R)-1a)_2] \Delta-[M((S,S)-1a)_2]$	pas trouvé	

* Sans liaison M-O

En résumé, à partir de l'analyse aux rayons-X de certains cristaux et des valeurs de stéréosélectivité mesurées en solution, nous proposons pour les différentes espèces en solution :

- une structure pseudo plan carré pour les complexes ML_2 du Pd^{2+} et du Cu^{2+} .
- une structure pseudo tétraédrique pour ceux du Zn^{2+} .
- et enfin, pour les complexes du Ni^{2+} nous suggérons une stéréochimie hexacoordonnée du type $M-N_4O_2$ avec un arrangement des atomes de N qui s'approche d'un arrangement cis- α .

Jusqu'à présent des mesures de stéréosélectivité dans la formation de complexes binaires ML_2 avec des ligands bidentés sont rares. Aucune sélectivité a été trouvée avec des diamines chirales simples (1,2-diaminopropane, 2,3-diaminobutane, etc.)^{69,70}. Avec des acides aminés bidentés une certaine sélectivité est observée uniquement lorsqu'ils portent des substituants volumineux, p. ex. avec N-benzylproline^{58,59}. Le présent travail met donc en évidence pour la première fois une stéréosélectivité importante dans la formation de complexes du type ML_2 avec des diamines.

Cette stéréosélectivité doit être expliquée par les propriétés structurales de la semicorrine que les diamines ultérieurement étudiées ne possèdent pas. Ces propriétés sont la rigidité de la structure, la présence d'un axe C_2 et l'encombrement des substituants en α des atomes d'azote.

Les mesures de stéréosélectivité, en accord avec la stéréochimie des complexes, permettent d'envisager une amplification asymétrique pour les systèmes mettant en jeu le Co^{2+} , le Ni^{2+} et le Zn^{2+} . Une telle amplification, qui s'exprime dans l'excès énantiomérique de l'espèce catalytiquement active, le complexe ML , par rapport à l'excès énantiomérique du ligand, dépend de deux facteurs. Le premier est le rapport L/M qui doit être choisi selon la stabilité respective des complexes. Le deuxième est la pureté optique du ligand. La Figure 2-15 qui représente l'excès énantiomérique du complexe ML par rapport à l'excès énantiomérique du ligand pour le cas du Co^{2+} avec **1b** pour des rapports L/M variables, illustre l'amplification. La déviation de l'excès énantiomérique ML par rapport à la diagonale qui correspond à la répartition statique, représente cette amplification. La figure montre que plus le rapport approche la valeur de 2 plus l'amplification est grande. Par contre, un calcul montre que la concentration relative de l'espèce catalytiquement active diminue. Dans un cas réel, il s'agira donc de trouver un optimum entre l'induction asymétrique et l'efficacité catalytique du système.

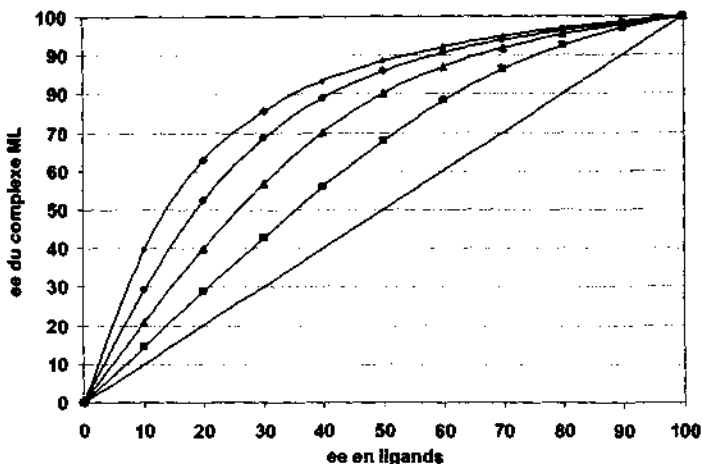


Fig.2-15 : Système $[Co(1b)_2]$; $S = 8.2$ ($25^\circ C$, $\mu = 0.1$) $[M]_i = 0.001 M$; $pH = 7$; $K_1 = 1.10^{16}$ (arbitrairement choisi) ; l'acidité des ligands n'a pas été considérée. $[L]_i/[M]_i$: ■ : 1.25 ; ▲ : 1.50 ; ● : 1.75 ; ◆ : 2.

L'étude des ligands **1a** et **1b** ont montré une multitude de facteurs qui peuvent déterminer les structures et les sélectivités des espèces et par là la possibilité et l'importance d'une amplification asymétrique. Il représentait donc un cas idéal pour une étude générale de cette dernière. Malgré cela, ces systèmes ne sont pas vraiment appropriés pour l'étude d'une réaction d'hydrolyse des fonctions esters d'acides α -aminés, réaction que nous avons choisie comme réaction catalytique modèle pour sa simplicité. La tendance à la coordination des fonctions ester des ligands **1a** et **1b** comme ligands auxiliaires pourrait entraîner une catalyse de l'hydrolyse de ces fonctions. L'une des conséquences, par exemple dans le cas des complexes du Ni^{2+} , serait une modification de la stéréochimie des complexes ML_2 et donc de leur stéréosélectivité de formation qui aboutirait au changement de l'amplification asymétrique. De même la coordination des fonctions esters et leur éventuelle hydrolyse limiterait la formation du complexe hétérooptique MLS ($S =$ substrat) et la catalyse.

Pour étudier l'hydrolyse des esters des acides α -aminés, nous avons donc choisi un ligand auxiliaire tridenté et rigide, le bis(pyrrolidinyl-2)-2,6-pyridine (bpp) qui ne présente pas de fonction pouvant être modifiée au cours de la réaction ciblée.

2.1.1.3 Etude des systèmes binaires M(II) : bis(pyrrolidin-2-yl)-2,6-pyridine = 1 : 2.

2.1.1.3.1 Le bis(pyrrolidin-2-yl)-2,6-pyridine (bpp).

Le bis(pyrrolidin-2-yl)-2,6-pyridine (bpp) a été conçu par F.Gretillat et K.Bernauer pour l'étude de la synthèse énantiosélective d'acide α -aminés^{71,72}.

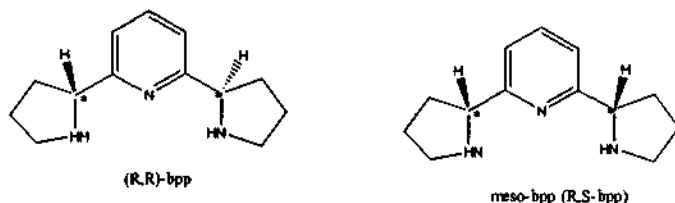


Fig.2-16 : le bis(pyrrolidin-2-yl)-2,6-pyridine.

Cet auxiliaire chiral tridentate du type N_3 possède deux centres d'asymétrie par conséquent il peut exister sous forme de trois stéréoisomères dont deux sont des composés chiraux (S,S)-bpp et (R,R)-bpp, diastéréoisomères du composé meso (S,R)-bpp.

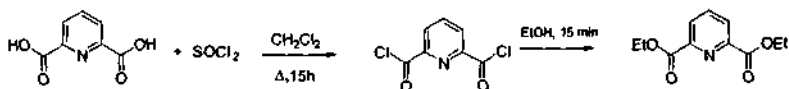
Les propriétés structurales du bpp sont adéquates à l'induction d'une stéréosélectivité de formation des complexes homoleptiques ML_2 et hétéroleptiques MLS (S = substrat).

Ces propriétés sont :

- une coordination méridionale,
- la présence d'un axe C_2 qui permet de limiter le nombre d'isomères de géométrie possibles pour les complexes ML_2 et MLS,
- une rigidité de la structure qui limite le nombre de conformères envisageables, lors de la coordination de ce ligand. La seule possibilité de modification de la conformation est limitée aux atomes C(4) et C(4') des cycles pyrrolidines. Ils peuvent avoir une position endo ou exo par rapport au centre de coordination⁷¹,
- la configuration R ou S des atomes d'azote des cycles pyrrolidines adoptent, lors de la coordination à un cation métallique, la même configuration que celle des atomes asymétriques situés en position α ,
- enfin, ce ligand chiral engendre des contraintes stériques importantes qui sont idéales pour créer une stéréosélectivité.

Les deux premières étapes de la synthèse du bpp ont été effectuées selon le mode opératoire décrit par F.Grétilat ⁷¹. Elles ont été conçues par analogie à la synthèse de la nornicotine selon Korte et Jacob ⁷². (fig.2-17).

1^{ère} étape



2^{ème} étape

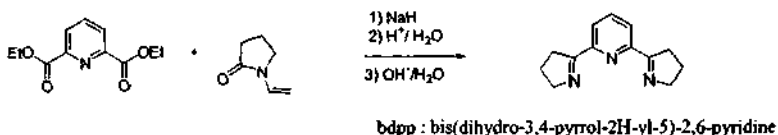


Schéma 2-17 : synthèse du bdpp.

La formation du bpp nécessite la réduction de son précurseur le bdpp. Durant cette synthèse deux centres d'asymétrie sont créés, trois stéréoisomères du bpp sont donc formés : les énantiomères (S,S)-L et (R,R)-L diastéréoisomères du composé meso (S,R)-L. Puisque c'est avant tout les composés chiraux qui nous intéressent, la réaction de réduction devrait privilégier la formation de ces composés. Dans cet objectif, l'utilisation du cyanoborohydrure de sodium (NaCNBH_3) en milieu acide a été préférée comme agent de réduction pour l'hydrogénation catalytique hétérogène effectuée par F.Grétilat. Le rendement en composé racémique passe ainsi d'un tiers à la moitié. Cette augmentation du pourcentage de ligands chiraux obtenus peut s'expliquer par un changement de mécanisme. Pour l'hydrogénation catalytique le pourcentage de ligands chiraux avait été expliqué par l'hydrogénation simultanée des deux imines des trois rotamères sur la même face du bdpp ⁷². La réduction des deux imines par le NaCNBH_3 n'a pas lieu de s'effectuer simultanément, on peut penser que la réaction transite par la formation d'un ion iminium qui est ensuite réduit par l'action de H^+ en provenance du cyanoborohydrure ⁷³, les probabilités de former les ligands chiraux et le ligand meso sont alors identiques.

Le cyanoborohydrure peut-être utilisé jusqu'à une valeur de pH égale à 2⁷³.

La purification et l'isolement du bpp ont été effectués par l'intermédiaire des complexes de cuivre(II). Les complexes $[\text{Cu}(\text{bpp})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$ sont directement préparés à partir du mélange des ligands bruts, ils sont fixés sur une colonne échangeuse de cations (SP-Sephadex C-25) chargée en Na^+ et déplacés ensuite par une solution de tampon carbonate de pH 9.75 et isolés comme décrit dans la partie expérimentale (p 89).

Ces complexes ont été préparés et étudiés pour la première fois par F.Gretillat qui a pu déterminer leur structure plan carré par analyse cristallographique aux RX et leurs constantes de formation et d'acidité par titrages acido-basiques (tableau 2-8⁷²).

Tableau 2-8 : Constantes de formation et d'acidité des complexes $[\text{Cu}(\text{bpp})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$
($\mu = 0.12$ (KNO_3); $T = 25^\circ\text{C}$).

Complexe	Log K_f	pKa
	CuL/Cu.L	CuLOH.H/CuL(H ₂ O)
$[\text{Cu}(\text{meso-bpp})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$	16.70	8.26
$\text{rac-}[\text{Cu}(\text{bpp})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$	16.80	8.49

La formule $\text{rac-}[\text{Cu}(\text{bpp})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$ correspond au mélange racémique des complexes énantiomères $[\text{Cu}(\text{S,S-bpp})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$ et $[\text{Cu}(\text{R,R-bpp})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$.

2.1.1.3.2 Interaction entre $[\text{Cu}(\text{bpp})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$ et l'ion carbonate

Lors de la préparation des complexes $[\text{Cu}(\text{bpp})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$, onus avons pu observer que leur déplacement sur une colonne échangeuse de cations (Sephadex SP-25), par une solution de tampon carbonate (0.2M, pH = 9.75) est plus rapide que celui effectué par une solution de NaClO_4 de même pH et de même concentration en Na^+ . Ce fait suggère que selon l'éluat les complexes majoritairement présents dans la phase mobile ne sont pas identiques et en particulier que leurs charges diffèrent. Le complexe présent majoritairement lors de l'élution de la solution de tampon carbonate devra avoir (en particulier) une charge plus faible.

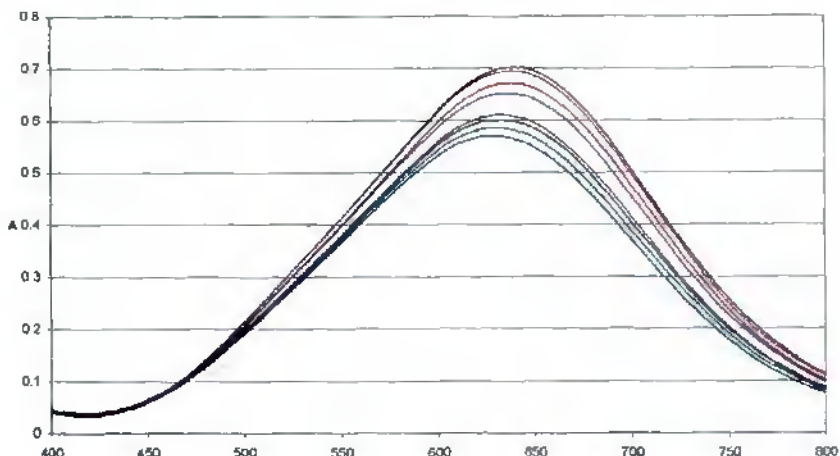
Pour la solution de NaClO_4 , le complexe majoritairement présent au pH 10 ne peut être que l'hydroxy complexe $[\text{Cu}(\text{bpp})\text{OH}]^+$. Par conséquent, le complexe le plus abondant dans la solution de tampon carbonate est neutre. Les seules espèces présentes en solution et qui peuvent se coordonner au complexe $[\text{Cu}(\text{bpp})]^{2+}$ sont HCO_3^- et CO_3^{2-} . Leur coordination

aboutirait réciproquement à la formation d'un complexe monocationique $\{Cu(bpp)HCO_3\}^+$ et à celle d'un complexe neutre $[Cu(bpp)CO_3]$.

Deux complexes monomériques et isomères du bicarbonate à l'état solide ont pu être mis en évidence par des études cristallographiques aux rayons X $\{Cu(Phen)_2CO_3H\}^+$ ²⁴. Cependant, les complexes du bicarbonate sont en général considérés comme peu stables et faiblement présents en solution²⁵. Nous pouvons donc suggérer que lors de l'éluion par le tampon carbonate le complexe $\{Cu(bpp)HCO_3\}^+$ est minoritaire et que l'espèce formée majoritairement est le complexe neutre $[Cu(bpp)CO_3]$.

Dans l'objectif de mettre en évidence la formation des complexes $[Cu(meso-bpp)CO_3]$ et $rac-[Cu(bpp)CO_3]$ et de déterminer leur constante de formation, deux séries de mesures spectrophotométriques dans le domaine du visible ont été effectuées.

Pour la première série de mesures, des spectres d'échantillons contenant une concentration initiale fixe en complexe meso ou racémique $[Cu(bpp)H_2O]^{2+}$ et une concentration croissante en tampon carbonate sont enregistrés. Le pH des échantillons est fixé à 9.74 correspondant au pH d'un tampon équimolaire à la force ionique choisie qui est de 0.7. Seuls les spectres relatifs aux diastéréoisomères meso sont représentés dans la figure 2-6. L'évolution des spectres des complexes racémiques est similaire. Ces spectres d'absorption dans le domaine du visible montrent que l'augmentation de la concentration en carbonate entraîne celle de l'intensité de la bande d'absorption associée aux complexes $[Cu(meso-bpp)CO_3]$ et son déplacement vers des longueurs d'onde plus élevées (Fig. 2-18). Ces modifications suggèrent que la sphère de coordination du cation métallique est modifiée lors de l'adjonction du tampon carbonate, le pH des échantillons et leur force ionique étant identiques, ces modifications spectrales ne peuvent leur être attribuées. Par conséquent seule la coordination du carbonate au cation métallique peuvent les expliquer. Le maximum d'absorption pour l'échantillon le plus concentré en carbonate et pour lequel une formation quasi-quantitative du complexe $[Cu(meso-bpp)CO_3]$ est postulée, se situe à 636nm, alors que ceux des complexes hydroxy et aqua se trouvent à 624nm.



Graph 2-18 : Variation des spectres d'absorption $[\text{Cu}(\text{meso-bpp})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$ en fonction de la concentration de tampon carbonat.

$\{[\text{Cu}(\text{meso-bpp})\text{H}_2\text{O}]^{2+}\} = 2.41 \cdot 10^{-3} \text{M}$; $\text{pH} = 9.74$; $\mu = 0.70$ (KNO_3); $l = 2 \text{cm}$;
 $([\text{CO}_3^{2-}] + [\text{HCO}_3^-]) = 0.005 \text{M}$, spectre bleu foncé; 0.010M , spectre vert; 0.015M ,
 spectre gris; 0.020M , spectre violet; 0.050M , spectre bleu clair; 0.100M , spectre
 rouge; 0.150M , spectre rose; 0.200M , spectre noir

Les spectres des trois complexes hydroxy, aqua et carbonato sont représentés dans la figure 2-19. Les valeurs des longueurs d'onde des maximum d'absorption ainsi que les coefficients d'extinctions molaires pour l'aqua et l'hydroxy complexes sont notées ci-dessous (tableau 2-9).

Tableau 2-9 : ϵ à λ_{max} de $[\text{Cu}(\text{meso-bpp})\text{CO}_3]$, $\mu = 0.7$

Complexe	(nm)	ϵ (λ_{max}) ($\text{l} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$)
$[\text{Cu}(\text{meso-bpp})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$	624	131
$[\text{Cu}(\text{meso-bpp})\text{OH}]^+$	624	114
$[\text{Cu}(\text{meso-bpp})\text{CO}_3]$	636	150*

* valeur déterminée par approximation

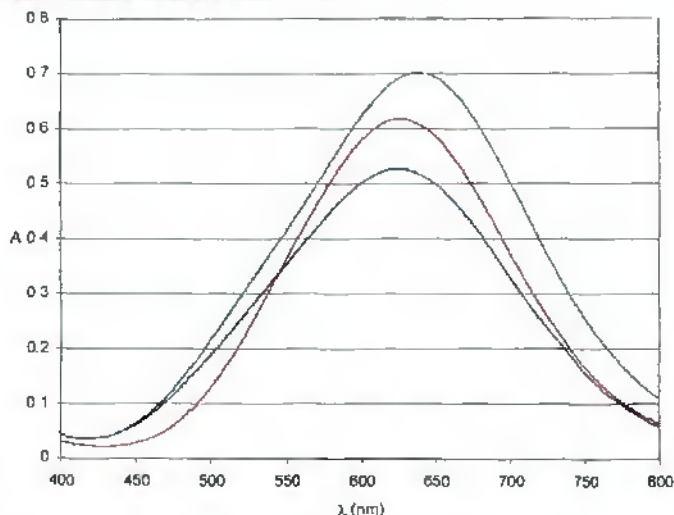


Fig. 2-19 : Spectres d'absorption dans le domaine du visible des complexes :
 $[\text{Cu}(\text{meso-bpp})\text{H}_2\text{O}]^{2+} = 2,41 \cdot 10^{-3} \text{M}$; $\mu = 0,7 (\text{KNO}_3)$; $l = 2 \text{cm}$;
 $[\text{Cu}(\text{meso-bpp})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$ (graphe rouge) ; $[\text{Cu}(\text{meso-bpp})\text{OH}]^+$ (graphe bleu) ;
 $[\text{Cu}(\text{meso-bpp})\text{CO}_3]$ (graphe vert) ; $[\text{CO}_3^{2-}] + [\text{HCO}_3^-] = 0,200 \text{M}$; $\text{pH} = 9,74$.

La seconde série de mesures effectuée a pour objectif d'étudier l'influence du pH sur la coordination du carbonate. Pour cela des échantillons de pH variable ont été préparés. Leur concentration initiale en complexe $[\text{Cu}(\text{meso-bpp})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$ et la somme de leur concentrations en hydrogénocarbonate et en carbonate sont maintenues constantes. Seul le rapport $[\text{HCO}_3^-]/[\text{CO}_3^{2-}]$, de l'échantillon est modifié selon le pH. La force ionique est maintenue à 0,7 par adjonction de quantités précises de KNO_3 . Pour éviter la formation du CO_2 , les pH ont été maintenus au delà de 8,4.

Après stabilisation, les spectres d'absorption dans le domaine du visible de ces échantillons sont mesurés (Fig. 2-20). Le spectre du premier échantillon ($\text{pH} = 8,80$) suggère que les complexes carbonates sont majoritairement présents en solution : la longueur d'onde du maximum d'absorption est située 636nm. L'augmentation du pH entraîne la diminution de l'intensité de la bande d'absorption et son déplacement de 636 à 624nm, les spectres évoluent vers celui de l'hydroxy complexe $[\text{Cu}(\text{meso-bpp})\text{OH}]^+$. Pour le dernier échantillon le complexe carbonate est faiblement présent. La formation du complexe carbonate est défavorisée par l'augmentation du pH qui favorise celle de l'hydroxy complexe.

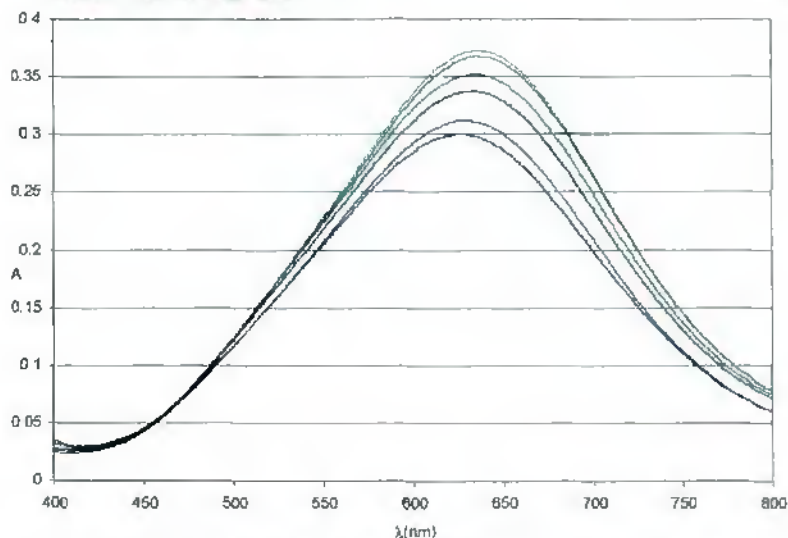


Fig. 2-20 : Variation des spectres d'absorption de fonction du pH dans un tampon carbonate.

$\{[Cu(meso-bpp)H_2O^{2+}]\} = 2.55 \cdot 10^{-3} M$; $[HCO_3^-]_0 + [CO_3^{2-}]_0 = 5 \cdot 10^{-3} M$; $\mu = 0.7$ (KNO₃) ; $l = 1 cm$; $T = 25^\circ C$; spectre vert d'eau : pH = 8.81 ; spectre vert : pH = 9.36 ; spectre bleu-vert : pH = 10.25 ; spectre vert foncé : pH = 10.56 ; spectre bleu : pH = 11.17 ; spectre bleu foncé : témoin basique, pH = 11.36

Sur la base de cette analyse, nous avons donc défini les constantes de formation des complexes carbonates (K_f) à partir de l'équation d'équilibre suivante :



$$K_f = \frac{\{[Cu(bpp)CO_3]\}}{\{[Cu(bpp)H_2O^{2+}]\}\{[CO_3^{2-}]\}}$$

Et nous avons tenu compte pour leur calcul des équilibres secondaires suivants :



Par contre, nous avons omis l'équilibre acido-basique entre l'hydrogénocarbonate et le CO_3 . Par conséquent les calculs des constantes de formation ne sont effectués que pour des pH supérieurs à 8.40.

Ces constantes de formation des complexes $[\text{Cu}(\text{meso-bpp})\text{CO}_3]$ et $\text{rac-}[\text{Cu}(\text{bpp})\text{CO}_3]$ ont été déterminées à partir des spectres d'absorption des deux séries de mesures spectrophotométriques (figs.2-18 et 2-20) et à l'aide de :

- La valeur de l'absorption de chaque spectre au λ_{max} des spectres d'absorption des complexes carbonate (636nm).
- Des coefficients d'extinction molaire des espèces $[\text{Cu}(\text{bpp})\text{OH}]^+$, $[\text{Cu}(\text{bpp})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$ et $[\text{Cu}(\text{bpp})\text{CO}_3]$ à la longueur d'onde 636nm.
- Des pK_a des complexes $[\text{Cu}(\text{meso-bpp})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$ et $\text{rac-}[\text{Cu}(\text{bpp})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$ pour la force ionique 0.7 ($\text{pK}_a(\text{meso}) = 8.61$; $\text{pK}_a(\text{rac}) = 8.85$).
- Du pK_a du couple acido-basique $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_3^{2-}$ pour la force ionique 0.7 ($\text{pK}_a = 9.74$)

Le coefficient d'extinction molaire au λ_{max} (636nm) des espèces $[\text{Cu}(\text{bpp})\text{CO}_3]$ a été obtenu par extrapolation des spectres des solutions contenant des concentrations de CO_3^{2-} croissantes.

La régularité de la valeur de K_f déterminée à partir de la série des échantillons de pH variable confirme que l'hydrogénocarbonate ne se coordine que très faiblement au complexe $[\text{Cu}(\text{bpp})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$, dans le cas contraire une diminution progressive de K_f en fonction du pH aurait été notée.

Par les valeurs de ces constantes de formation une stabilité plus élevée des complexes carbonates contenant le ligand chiral est mise en évidence. Les constantes de formation sont données dans le tableau 2-10. A notre connaissance, ce sont les premières constantes de formation déterminées pour les carbonato complexes du $\text{Cu}(\text{II})$. Une seule constante de formation apparente a été calculée pour un complexe du Zn^{2+} avec l'hydrogénocarbonate ($[\text{Zn}(\text{[12]aneN}_3)\text{OCO}_2\text{H}]^+$), la valeur de son log vaut 2.83.⁷⁶

Tableau 2-10 : Constantes de formation des carbonato complexes de $[\text{Cu}(\text{bpp})]^{2+}$.

($\mu = 0.7$ (KNO_3); $T = 25^\circ\text{C}$).

Complexe	K_f
$[\text{Cu}(\text{meso-bpp})\text{CO}_3]$	$1.02 \pm 0.2 \cdot 10^3$
$\text{Rac-}[\text{Cu}(\text{bpp})\text{CO}_3]$	$1.77 \pm 0.3 \cdot 10^3$

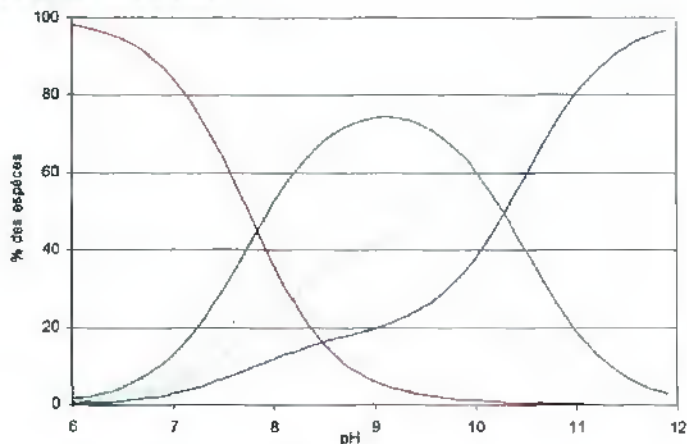


Figure 2-21 : Distribution des espèces en fonction du pH, $[\text{Cu}(\text{bpp})\text{H}_2\text{O}]^{2+} = 1.10^{-3}\text{M}$, $[\text{CO}_3^{2-}] + [\text{HCO}_3^-] = 0.02\text{M}$; : $[\text{Cu}(\text{meso-bpp})\text{L}]^{2+}$; ——— : $[\text{Cu}(\text{meso-bpp})\text{L}]^{2+}$; courbe rouge : $[\text{Cu}(\text{bpp})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$; courbe verte : $[\text{Cu}(\text{bpp})\text{CO}_3]$; courbe bleue : $[\text{Cu}(\text{bpp})\text{OH}]^+$

A partir de ces constantes nous avons pu calculer pour chaque diastéréoisomère la variation de la concentration des différents complexes : aqua, hydroxy et carbonato en fonction du pH, pour une concentration initiale en tampon carbonate égale à 0.02M (fig. 2-21). Ces calculs montrent que la formation des carbonato complexes augmente jusqu'à la valeur de pH 9.2, à partir de celle-ci la formation de l'hydroxy complexe devient prédominante car la concentration en OH^- augmente plus rapidement que celle du CO_3^{2-} , par conséquent la concentration des carbonato complexes diminue. La formation optimale des complexes carbonates pour les deux diastéréoisomères se situe donc à 9.2 unité pH. Pour une concentration plus élevée en tampon, les courbes relatives aux concentrations des complexes carbonates s'élargissent de part et d'autre du maximum qui se situe toujours à 9.2 unité de pH.

Les constantes de formation sont proportionnelles à la stabilité relative des réactifs initiaux et des produits des réactions. Par conséquent, la formation sélective des complexes diastéréoisomères $[\text{Cu}(\text{bpp})\text{CO}_3]$ peut s'expliquer en invoquant une différence de stabilité des complexes initiaux $[\text{Cu}(\text{meso-bpp})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$ et $[\text{Cu}(\text{rac-bpp})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$ et/ou des complexes carbonates formés $[\text{Cu}(\text{meso-bpp})\text{CO}_3]$ et $[\text{Cu}(\text{rac-bpp})\text{CO}_3]$. Pour étudier la stabilité relative de ces complexes, des modèles moléculaires ont été réalisés sur l'hypothèse que le carbonate

est bidentate et donc que les carbonato complexes possèdent une structure pyramidale à base plan carré. Ceci signifie que l'on attribue au Cu(II) une coordination pentacoordinée ce qui n'est pas a priori favorisé par l'effet Jahn Teller. Cependant de nombreux complexes pentacoordinés du Cu(II) sont décrits dans la littérature. Les complexes avec CO_3^{2-} mis en évidence par cristallographie aux rayons-X sont tous plurinucléaires et pour la majorité ils ont été obtenus à partir de ligands tétradentate (tren : tris(2-aminoethyl)amine),⁷⁵ pentadentate ([15]ane N_3O_2 : 1,4-dioxa-7,10,13-triazacyclopentadecane) ou encore à partir de deux molécules d'un ligand bidentate (2,2'-bipyridine)^{77,78}. Tous ces ligands mettent en jeu quatre atomes de coordination, par conséquent ils ne permettent qu'une coordination monodentate du CO_3^{2-} pour chaque unité [Cu(L)]. Pour les quelques carbonato complexes obtenus à partir de ligands L tridentates, la structure est également plurinucléaire et le CO_3^{2-} agit comme ligand bidentate pour certaines unités [Cu(L)]. La formation de complexes plurinucléaires avec des ligands tridentates peut s'expliquer par la méthode de synthèse qui consiste à maintenir une solution de l'hydroxy complexe, correspondant au carbonato complexe souhaité, en présence du CO_2 atmosphérique, les cristaux sont ensuite obtenus par une lente évaporation du solvant. On peut penser que la formation de ces complexes plurinucléaires est due à la faible concentration du CO_2 et qu'elle est favorisée par la phase condensée^{79,80}. Dans le cadre de notre étude, la concentration en carbonate reste élevée par rapport à celle de l'aquacomplexe, dans ces conditions et étant donné que le bpp est un ligand tridentate et que l'on travaille en milieu aqueux, il est tout à fait possible d'envisager la formation d'un complexe pentacoordiné, neutre et monomérique où le carbonate est bidentate. De plus, l'analyse structurale du polymère $[\text{Cu}(\text{R,R-bpp})_3(\text{SO}_4)_2(\text{acide } (-)\text{-di-}o\text{-}o'\text{-p-toluyl-l-tartrique})_n]$, synthétisé par Grétilat^{71,72}, conforte la possibilité d'une géométrie pyramidale à base plan carré. Elle montre, en effet, une coordination de deux molécules de l'anion sulfate par unité [Cu((R,R)-bpp)], la première se trouve en trans de la pyridine et l'autre en position apicale par rapport au plan N_3O , la structure du complexe est donc pentacoordinée.

Les modèles moléculaires montrent que des contraintes stériques peuvent exister entre les substituants des atomes d'azote des cycles pyrrolidines et l'oxygène en position apicale et qu'elles sont différentes selon l'isomère considéré. Pour le complexe $[\text{Cu}(\text{meso-bpp})\text{CO}_3]$ il existe deux isomères de géométrie (fig.2-22) : dans l'isomère I a les deux cycles pyrrolidines sont placés du même côté que l'oxygène apicale par rapport au plan N_3O , des gênes stériques importantes sont alors envisageables entre l'oxygène en position apicale et les

substituants alkyls liés aux atomes d'azote. Pour l'autre isomère **1b**, les deux cycles pyrrolidines sont du côté opposé et l'oxygène apical se trouve dans une situation stérique favorable. Par conséquent l'isomère **1b** sera privilégié et on peut faire l'hypothèse qu'il sera majoritairement présent en solution.



Fig.2-22 : Représentation schématique des isomères de géométrie du complexe [Cu(meso-bpp)CO₃].

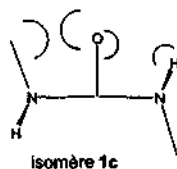


Fig.2-23 : Représentation schématique du complexe [Cu((S,S)-bpp)CO₃].

Pour le mélange racémique des complexes énantiomères [Cu((S,S)-bpp)CO₃] et [Cu((R,R)-bpp)CO₃], un seul isomère de géométrie **1c** existe par énantiomère (schéma 2-23), il possède les deux cycles pyrrolidines de part et d'autre du plan N₃O, laissant ainsi suffisamment de place pour une coordination apicale de l'atome d'oxygène de l'ion carbonate. Les contraintes stériques pouvant exister seraient alors induites par la proximité de l'atome d'hydrogène et du groupe alkyl de l'oxygène en position apicale. En admettant que le complexe racémique offre ainsi deux possibilités favorables à la chélation du groupe carbonate, cependant que le complexe meso n'offre qu'une, la formation du rac-[Cu(bpp)CO₃] serait statistiquement favorisée ce qui se traduirait par une entropie de formation plus positive.

D'autre part, on peut également avancer des arguments électroniques. En effet, le complexe meso est plus acide : la molécule d'eau coordonnée cède plus facilement un proton. Cela signifie que la liaison Cu-O dans $[\text{Cu}(\text{meso-bpp})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$ est plus forte que celle du complexe racémique, donc plus difficilement substituée par l'ion CO_3^{2-} .

Cette première approche effectuée à partir d'un modèle moléculaire devra être confirmée par des études plus avancées. Une modélisation moléculaire permettrait d'expliquer avec plus de précision la stabilité relative des complexes et une analyse IR en solution pourrait permettre de confirmer la coordination bidentate du carbonate. Une représentation de la structure des complexes $[\text{Cu}((R,S)\text{-bpp})\text{CO}_3]$ et $[\text{Cu}(\text{meso-bpp})\text{CO}_3]$ est proposée ci-dessous (fig.2-24).

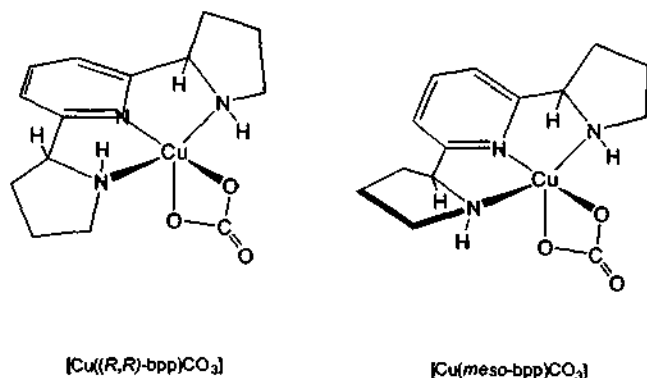


Fig.2-24 : représentation des structures postulées pour les complexes du carbonate

2.1.1.3.3 Séparation des diastéréoisomères $[\text{Cu}(\text{meso-bpp})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$ et $\text{rac-}[\text{Cu}(\text{bpp})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$

Pour séparer les diastéréoisomères $[\text{Cu}(\text{meso-bpp})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$ et $\text{rac-}[\text{Cu}(\text{bpp})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$ nous avons choisi d'utiliser la différence de stabilité des complexes carbonates et la chromatographie par échange de cations.

La séparation sur une colonne échangeuse de cations pour des composés similaires s'effectue si leurs charges sont différentes. Le composé qui possède la charge positive la

plus petite établit des interactions coulombiennes plus faibles avec la phase solide de la colonne et par conséquent migre plus rapidement.

Dans le cas de nos composés, nous avons mis en évidence que selon le pH de la solution du tampon carbonate, ils peuvent être présents dans la phase mobile de la colonne sous trois formes : d'aqua, d'hydroxy et de carbonato complexes qui sont respectivement dicationique, monocationique et neutre. La vitesse de migration de chaque diastéréoisomère dépend des concentrations relatives de ces trois complexes : plus la concentration du complexe carbonate neutre est prédominante plus elle est rapide.

Etant donné que la formation des carbonato complexes $[\text{Cu}(\text{meso-bpp})\text{CO}_3]$ et $[\text{Cu}(\text{bpp})\text{CO}_3]$ est sélective, leur concentration selon le pH et la concentration du tampon carbonate seront différentes et leur séparation effective. Selon les valeurs des constantes de formation des complexes carbonates, le mélange contenant les trois complexes $[\text{Cu}(\text{bpp})]$ devrait migrer le plus vite. Cette séparation sera d'autant plus efficace que la vitesse de migration de chaque diastéréoisomère sera élevée et que la différence entre ces vitesses sera importante. Les concentrations des complexes $[\text{Cu}(\text{meso-bpp})\text{CO}_3]$ et $[\text{Cu}(\text{bpp})\text{CO}_3]$ et leur différence devront donc être les plus grandes possibles.

Pour déterminer les conditions optimales de la séparation nous avons défini le produit f qui prend en compte ces deux facteurs .

$$f = \frac{([\text{rac}] - [\text{meso}]) \cdot ([\text{rac}] + [\text{meso}])}{c^2}$$

avec $[\text{rac}] = [\text{rac}-[\text{Cu}(\text{bpp})\text{CO}_3]]$

$[\text{meso}] = [[\text{Cu}(\text{meso-bpp})\text{CO}_3]]$

$c =$ concentration initiale des complexes $[\text{Cu}(\text{meso-bpp})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$ et $[\text{Cu}(\text{bpp})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$.

Nous avons pu mettre en évidence que la formation des deux complexes carbonates était optimale pour une valeur de pH égale à 9.2 (cf. Fig. 2-21, p 49).

Aussi, nous avons calculé pour ce pH la valeur de f pour différentes concentrations en tampon carbonate. Ce calcul montre que la valeur de f est optimale pour une concentration en tampon carbonate environ deux fois plus importante ($2.6 \cdot 10^{-2}\text{M}$) que celle qui permet de créer une différence maximale de concentrations entre les carbonato complexes ($1.4 \cdot 10^{-2}\text{M}$) (figure 2-25).

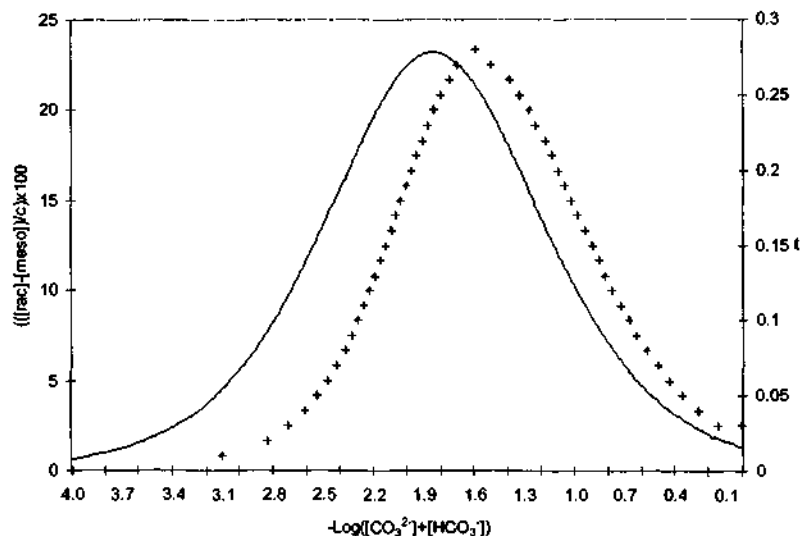


Fig. 2-25 : Variation de la fonction f (+) et la différence de concentration des complexes carbonates (-) en fonction du logarithme de la concentration totale en carbonate pour un pH égale à 9.20. $([\text{Cu}(\text{bpp})\text{H}_2\text{O}]^{2+} = 1.10^{-3} \text{ M})$.

La séparation effective des complexes diastéréoisomères $[\text{Cu}(\text{meso-bpp})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$ et $[\text{Cu}(\text{bpp})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$ est effectuée par une solution de tampon carbonate de concentration et de pH égaux respectivement de 0.02M et 9.75, selon le mode opératoire décrit dans la partie expérimentale. Les complexes ont été récupérés comme prévu dans l'ordre décroissant des constantes de formation des complexes carbonates : la première fraction obtenue est celle du mélange des complexes racémiques, la seconde contient les complexes formés à partir du meso-bpp. Après la séparation des diastéréoisomères $[\text{Cu}(\text{meso-bpp})\text{CO}_3]$ et $\text{rac-}[\text{Cu}(\text{bpp})\text{CO}_3]$, les fractions récupérées sont acidifiées avec HClO_4 à 10% et dégazées afin d'éliminer le carbonate sous la forme de CO_2 , les complexes $[\text{Cu}(\text{bpp})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$ présents précipitent sous la forme de sels de perchlorate et sont isolés comme tels.

Cette méthode de séparation des diastéréoisomères a permis d'éviter les étapes de dérivation utilisées par Grétilat et d'améliorer ainsi considérablement le rendement.

2.1.1.3.4 Résolution du mélange racémique des énantiomères $[\text{Cu}((S,S)\text{-bpp})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$ et $[\text{Cu}((R,R)\text{-bpp})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$.

La méthode choisie pour la résolution des complexes cationiques est courante. Elle met en jeu l'interaction différenciée du couple d'énantiomères cationiques du mélange racémique avec un agent chiral anionique et optiquement pur : le L-tartrate.

Dans une première étape, les aqua complexes $[\text{Cu}((S,S)\text{-bpp})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$ et $[\text{Cu}((R,R)\text{-bpp})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$ sont fixés sur un échangeur cationique (SP Sephadex C-25) chargé en Na^+ . Après rinçage de la colonne ils sont élués et séparés par une solution de tampon L-tartrate dont le pH est fixé à 5 et de concentration 0.05M. À ce pH, le dianion $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6^{2-}$ est présent majoritairement. Une description détaillée du mode opératoire est donnée dans la partie expérimentale.

Lors de l'éluion avec la solution de L-tartrate les complexes migrent et forment rapidement deux bandes distinctes qui sont récupérées séparément. La première bande est enrichie en $(-)\text{-}[\text{Cu}((S,S)\text{-bpp})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$ et la seconde contient le $(+)\text{-}[\text{Cu}((R,R)\text{-bpp})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$.

Cette séparation peut-être expliquée par la stabilité plus grande de la paire d'ions $(-)\text{-}[\text{Cu}((S,S)\text{-bpp})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$, L-tartrate²⁻, mais aussi, selon nos observations, par la formation de complexes hétéroleptiques neutres $[\text{Cu}(\text{bpp})\text{L-tartrate}]$ de stabilité différente. En effet nous avons remarqué que le spectre de dichroïsme circulaire dans le domaine du visible est différent avant et après élimination du L-tartrate par un échange de l'anion. Selon l'énantiomère considéré, l'intensité du spectre est constamment plus faible ou plus forte après l'élimination du L-tartrate. Dans le domaine du visible, l'agent de dédoublement ne présente pas de bandes d'absorption, aussi aucune activité dichroïque ne peut lui être attribuée, la variation de l'intensité CD ne peut donc s'expliquer que par sa coordination au cuivre. Cette coordination est confortée par le fait que lorsque l'éluion est effectuée lentement une perte partielle du complexe $[\text{Cu}(\text{bpp})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$ qui doit être due à la substitution du bpp par le L-tartrate, est observée. Enfin, la migration rapide des complexes laisse envisager la formation d'un complexe neutre.

On soulignera ici qu'il est important de maintenir le pH du tampon tartrate à 5. En absence de tartrate, l'espèce $[\text{Cu}(\text{Hbpp})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ devient prédominante pour un pH inférieure à 3 ($\text{pK}_a = 3.03$)⁷². Lorsque le tartrate est présent celui-ci pouvant se coordonner il permet un déplacement du bpp plus aisé. Pour éviter cette décomplexation qui se traduit par le passage

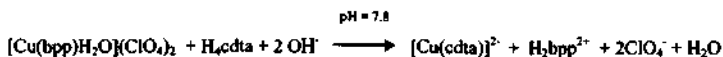
d'une couleur bleue foncée à une couleur bleue claire, le pH de la solution tampon doit être égal à 5 ou au dessus de cette valeur.

Après l'élimination du L-tartrate, la pureté optique des solutions enrichies en l'un des complexes énantiomères $[\text{Cu}(\text{bpp})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$ est déterminée par spectrophotométrie et dichroïsme circulaire. Lorsque les puretés optiques sont comprises entre 90 et 100, les composés sont recristallisés, les cristaux de $[\text{Cu}(\text{bpp})\text{H}_2\text{O}](\text{ClO}_4)_2$ obtenus par refroidissement ont alors une pureté optique supérieure à celle de la solution initiale. Pour les solutions de pureté optique inférieure à 90%, une seconde résolution est effectuée.

Les complexes optiquement purs ainsi obtenus peuvent être conservés sous la forme de sels de perchlorate, lorsqu'on souhaite étudier les complexes de Cu^{2+} . Sinon, il est possible de libérer le bpp et de le conserver sous la forme de sels de perchlorate $\text{H}_2\text{bpp}(\text{ClO}_4)_2$.

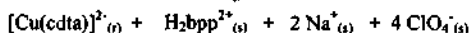
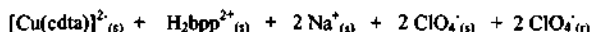
2.1.1.3.5 Isolément des ligands libres ($\text{H}_2\text{bpp}(\text{ClO}_4)_2$).

Pour libérer le bpp, on additionne à une solution de $[\text{Cu}(\text{bpp})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$, l'acide trans-1,2-dismonocyclohexane-N,N,N',N'-tétraacétique (H_4cdta) qui forme avec le cuivre un complexe plus stable ($\log K_f = 20$) que le complexe $[\text{Cu}(\text{bpp})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$. Pour une décomplexation quantitative du bpp, le pH de la solution est porté à 7.8, à cette valeur le cdta se trouve sous la forme Hcdta^{3-} qui peut se coordiner et le bpp libéré est présent sous la forme cationique $\text{H}_2\text{bpp}^{2+}$, les atomes d'azote des cycles pyrrolidines sont alors protonnés. L'équation de cette substitution est décrite ci-dessous.



La substitution quantitative peut être contrôlée par dichroïsme circulaire dans le domaine du visible lorsque le bpp est chiral ou par spectrophotométrie dans le domaine du visible, le spectre du complexe $[\text{Cu}(\text{cdta})]^{2-}$ de couleur bleue-turquoise présente un maximum à 721 nm alors que le spectre du complexe initial $[\text{Cu}(\text{bpp})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$ bleu foncé présente lui un maximum à 624 nm. Lorsque la substitution du bpp par le cdta^{4-} est quantitative, on trouve donc dans la solution le complexe anionique $[\text{Cu}(\text{cdta})]^{2-}$ et le cation $\text{H}_2\text{bpp}^{2+}$, pour les séparer la solution est éluée sur une colonne échangeuse d'anions (Q-A-E SP-25) chargée en ClO_4^- . Seul le complexe anionique $[\text{Cu}(\text{cdta})]^{2-}$ est fixé sur la colonne, le cation $\text{H}_2\text{bpp}^{2+}$ est lui récupéré dans l'éluat et les eaux de rinçage de la colonne. L'équation d'équilibre relative

à cette étape est décrite ci-dessous. Elle montre que l'éluat en plus du cation H_2bpp^{2+} contient les cations Na^+ et les anions perchlorates ClO_4^- . Après traitement de cette solution le bpp optiquement pur est obtenu sous la forme de cristaux de $H_2bpp(ClO_4)_2$. Le mode opératoire détaillé de cette décomplexation est décrit dans la partie expérimentale 3.2.1.4 (p 92).



(r) : résine (s) : solution

2.1.1.3.6 Discussion et conclusion.

Les constantes de formation du complexe meso $[M((S,S)\text{-}bpp)((R,R)\text{-}bpp)]^{2+}$ et des complexes chiraux $[M((S,S)\text{-}bpp)_2]$ et $[M((R,R)\text{-}bpp)_2]$ ($M = Co^{2+}, Ni^{2+}, Zn^{2+}, Cd^{2+}$) ont été déterminées par Bernauer et son groupe⁶¹. A partir de ces valeurs, la stéréosélectivité de formation des complexes $[M(bpp)_2]^{2+}$ a été déterminée. Les valeurs correspondantes sont indiquées dans le tableau 2-11.

Tableau 2-11 : valeurs des stéréosélectivités de formation des complexes homoleptiques

$[M(bpp)_2]^{2+}$ ($\mu = 0.12$; $T = 25^\circ C$).

M^{2+}	Co^{2+}	Ni^{2+}	Zn^{2+}	Cd^{2+}
$S = \frac{\beta_{meso}}{2 \beta_{rac}}$	3.6	98	5.29	1.4

Le ligand bpp étant tridentate les complexes ML_2 , quelque soit le cation métallique, ont une géométrie octaédrique, il est donc normal de trouver toutes les stéréosélectivités positives ($S > 1$). L'origine de la stéréosélectivité positive est expliquée par la différence des contraintes stériques qui existent entre les deux complexes diastéréoisomères. En effet, une représentation schématique (Fig.2-26) de l'arrangement des deux géométries selon l'axe de symétrie C_2 , montre que les interactions non liantes entre les deux molécules de ligand bpp sont plus importantes au niveau des cycles pyrrolidines pour les complexes chiraux.

K. Bernauer et son groupe soulignent également que la variation des valeurs numériques suit l'ordre inverse des rayons ioniques pour des complexes octaédriques à haut spin : $\text{Co}^{2+} > \text{Ni}^{2+} < \text{Zn}^{2+} < \text{Cd}^{2+}$.⁸¹

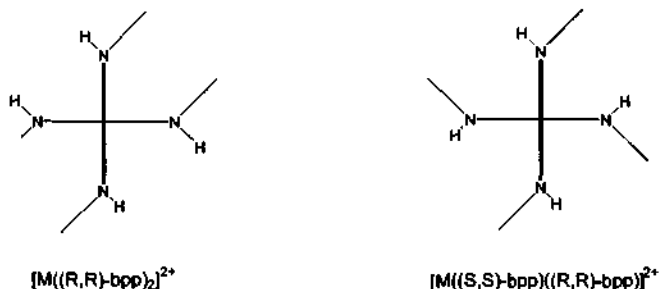


Fig.2-26 : représentations schématisées des complexes $[\text{M}(\text{bpp})_2]^{2+}$.⁸¹

Ces valeurs de stéréosélectivité de formation des complexes $[\text{M}(\text{bpp})_2]^{2+}$ sont plus élevées que celles déterminées pour d'autres ligands tridentates tels que l'histidine, le N-méthylhistidine ou encore N-(2-hydroxybenzyl)alanine. K. Bernauer explique ce fait par les propriétés structurales et l'encombrement des cycles pyrrolidines qui diminuent le nombre d'isomères possibles et d'où augmentent la stéréosélectivité.

Tous ces systèmes qui présentent une stéréosélectivité positive sont intéressants pour l'étude de l'amplification asymétrique. Le système $\text{Ni}^{2+} : \text{bpp} = 1 : 2$ sera par la suite privilégié, pour l'étude de la réaction d'hydrolyse des esters d'acides α -aminés, car la stéréosélectivité de formation des complexes ML_2 qui lui est attribuée est très élevée. La Figure 2-27 montre l'excès énantiomérique du complexe ML par rapport à l'excès énantiomérique du ligand en fonction du rapport $\text{M} : \text{L}$.

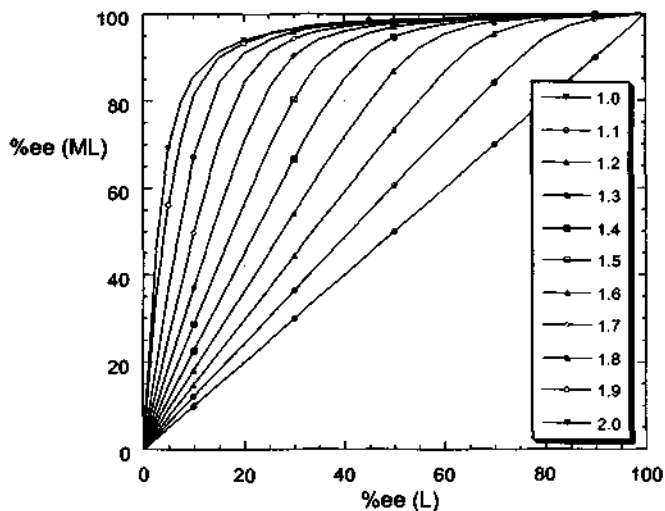


Fig. 2- 27 :Excès énantiomérique dans $[\text{Ni}(\text{bpp})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ par rapport à l'excès énantiomérique du bpp en fonction du rapport M:L

On constate que l'effet non linéaire est très important. Ainsi pour un rapport L/M de 1.9 un excès énantiomérique de seulement 20% du ligand conduit à un excès énantiomérique de plus de 90 % dans le complexe ML.

2.2 ÉTUDE DU SYSTÈME : COMPLEXE CATALYSEUR (ML) / PRODUIT.

2.2.1 STABILITÉ DES SYSTÈMES TERNAIRES M(II) : BIS(PYRROLIDIN-2-YL)-2,6-PYRIDINE : ACIDE α -AMINÉ = 1 : 1 : 1 ET STÉRÉOSÉLECTIVITÉ.

2.2.1.1 Introduction

Bien que les systèmes binaires $M(II) : \text{bpp} = 1 : 2$ présentent tous une stéréosélectivité de formation des complexes $[M(\text{bpp})_2]^{2+}$ ($S = \beta_{\text{meso}} / 2\beta_{\text{rac}}$) positive, ceci n'est pas suffisant pour qu'une amplification asymétrique soit vérifiée lors de l'étude d'une réaction catalysée par le complexe $[M(\text{bpp})]^{2+}$. Il est également indispensable que cette réaction soit stéréosélective, ce qui peut être vérifié par une étude cinétique.

Pour déterminer si la réaction d'hydrolyse des esters d'acides α -aminés peut-être stéréosélective en présence du catalyseur $[M(S,S\text{-bpp})]$ nous avons calculé les constantes de formation des complexes diastéréoisomères $[M((S,S)\text{-bpp})L\text{-aa}]^{n+}$ et $[M((S,S)\text{-bpp})D\text{-aa}]^{n+}$ ($n = 0$ ou 1). Si on fait l'hypothèse que l'ester méthylique d'un acide α -aminé (EMaa) est bidentate lors de la formation du complexe activé, ce qui est le plus fréquemment proposé pour expliquer la catalyse de l'hydrolyse de ces esters en présence de cations métalliques labiles $M(II)^{56}$. On peut alors penser que le complexe activé $[M(II)(\text{bpp})EMaa]^n$ aura une structure proche du complexe $[M(II)(\text{bpp})aa]$ et que les contraintes stériques imposées par l'ester de l'acide aminé seront similaires à celles dues à l'acide aminé. Par conséquent, si une stéréosélectivité de formation des complexes $[M((S,S)\text{-bpp})L\text{-aa}]^{n+}$ et $[M((S,S)\text{-bpp})D\text{-aa}]^{n+}$ est démontrée alors la réaction d'hydrolyse pourra être sélective.

Cette étude nous permettra également de déterminer le pH pour lequel la stéréosélectivité de la réaction ciblée sera la plus élevée. Il correspondra au pH où la différence de concentration entre les complexes $[M((S,S)\text{-bpp})L\text{-aa}]^{n+}$ et $[M((S,S)\text{-bpp})D\text{-aa}]^{n+}$ sera optimale.

L'étude directe des complexes ternaires $[M(\text{bpp})EMaa]$ a été évitée car une hydrolyse partielle des esters était possible.

2.2.1.2 Méthodes utilisées pour déterminer les constantes de formation des complexes ternaires.

Les constantes de formation des complexes hétéroleptiques $[\text{Ni}(\text{bpp})\text{aa}]^{n+}$ ($n = 1$ ou 0) ont été déterminées par le lissage de courbes de titrage acido-basique de mélanges équimolaires du cation métallique, du ligand auxiliaire bpp et de l'acide α -aminé. Ces courbes de titrage ont été obtenues par la méthode suivante:

- La préparation d'une série d'échantillons de concentrations en métal, en ligand auxiliaire et en acide α -aminé identiques mais contenant un nombre d'équivalents croissant de NaOH par rapport au bpp et à l'acide aminé. Le pH de ces échantillons est lu jusqu'à la stabilisation thermodynamique.

Cette méthode a été privilégiée pour les complexes le Ni(II) car la cinétique de formation des complexes est lente (partie expérimentale, p 118).

Pour l'étude des complexes ternaires $[\text{Cu}(\text{bpp})\text{aa}]^{n+}$ ($n = 1$ ou 0), les constantes de formation ont été calculées à partir de mesures de spectres de dichroïsme circulaire. Pour cela des échantillons de concentrations identiques en métal, en ligand bpp et de concentration croissante en acide aminé ont été préparés, jusqu'à la formation quasi-quantitative du complexe mixte. Après stabilisation thermodynamique les spectres des échantillons ont été réalisés. Le pH et la force ionique de ces échantillons ont été maintenus constants. Les constantes de formation ont été ensuite déterminées à l'aide d'un raisonnement basé sur la conservation de la matière et des données spectrales.

2.2.1.3 Le N-(ortho)-hydroxybenzyl acide α -aminé (o-hbAa).

Le N-(ortho)-hydroxybenzylalanine (o-hbAla) a été synthétisé pour la première fois par RISTMA pour l'étude de la stéréosélectivité de formation de complexes binaires octaédriques $\text{M}(\text{o-hbAla})_2$ ⁸².

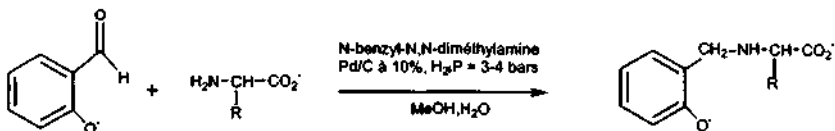
Cet acide aminé linéaire et tridentate du type NO_2 peut présenter une coordination faciale et équatoriale. Mais dans le cas de l'étude des complexes ternaires octaédriques $[\text{M}(\text{bpp})(\text{o-hbAa})]$, l'o-hbAa ne peut posséder que le mode de coordination méridionale qui est imposée par la structure rigide du bpp. Les complexes ternaires octaédriques seront alors du type $\text{M}\cdot\text{N}_4\text{O}_2$ qui est le chromophore idéal pour les complexes de Cu(II).

Malgré la flexibilité du ligand, Ristma a proposé qu'il existait une conformation privilégiée pour la coordination méridionale du ligand *o*-hbaa. Cette conformation est celle où le substituant du carbone asymétrique et l'hydrogène de l'azote se trouvent du même côté du plan de coordination du ligand. Pour cette conformation l'atome d'azote adopte la configuration (R ou S) opposée à celle du carbone asymétrique. Cette conformation est privilégiée car elle limite les interactions entre le substituant alkyl du carbone asymétrique et le cation métallique. Cette propriété permettra de limiter le nombre de diastéréoisomères possible pour les complexes mixtes et donc d'augmenter la stéréosélectivité.

Dans l'objectif de l'étude d'une stéréosélectivité de formation de complexes ternaires et de l'hydrolyse des esters d'acides aminés, l'*o*-hbaa présente des propriétés qui permettront d'augmenter ces stéréosélectivités par rapport à celles engendrées par l'acide α -aminé naturel qui lui correspond. Ces propriétés sont :

- un atome d'azote secondaire lié à un groupe phénol encombrant qui pourra créer des gênes stériques plus importantes que celles dues à l'azote primaire de l'acide aminé naturel,
- la possibilité d'une coordination tridentate pour lui même et son ester.

Les synthèses des énantiomères du N-(ortho)-hydroxybenzylalanine ainsi que ceux du N-(ortho)-hydroxybenzylvaline ont été effectuées selon le mode opératoire décrit par Ristma⁸². Ces synthèses sont basées sur l'hydrogénation catalytique d'une imine formée à partir du salicylaldéhyde, de l'acide α -aminé et d'une amine tertiaire. L'utilisation de cette amine tertiaire à la place du NaOH permet d'éviter la racémisation de l'acide α -aminé, lors de la formation de l'imine.



Avec 2a: R = CH₃ : *o*-hbAla

2b: R = CH(CH₃)₂ : *o*-hbVal

Pour déterminer les constantes de formation réelles des complexes formés, il est nécessaire de connaître les constantes d'acidité K_a des ligands car les réactions de protonation des atomes de coordination limitent la formation des complexes selon le pH de la solution.

Les o-hbaa possèdent trois fonctions qui présentent un caractère acido-basique: la fonction carboxylique, l'hydroxy du groupe phénol et l'amine secondaire, par conséquent trois constantes d'acidité doivent être calculées. RISTMA a déterminé pour l'o-hbAla (2a) ces trois constantes d'acidité dont les valeurs sont indiquées dans le tableau 2-13 (p65). L'attribution des constantes d'acidité K_{a2} et K_{a3} est délicate car les basicités de ces fonctions phénolate et amine sont voisines. Cependant, Ristma a pu attribuer le pK_{a2} à l'hydroxy du groupe phénol en comparant les valeurs des pK_a de l'o-hbAla à ceux des composés: méthylbenzylamine, o-crésol et de l'acide 2-hydroxy-(5-nitro)-benzyl imino diacétique⁶².

Pour le dérivé de la valine (2b) nous n'avons pas déterminé le pK_a de la fonction carboxylique, il est fort probable que sa valeur soit proche du pK_{a1} de l'o-hbAla (2a) car le changement du groupe alkyl R a peu d'influence sur le caractère acide de cette fonction. On peut dès lors penser que cette fonction carboxylique est complètement déprotonnée aux pH où les complexes se forment et par conséquent sa détermination ne présente pas d'intérêt dans le cadre de notre étude.

Le pK_{a2} de l'o-hbVal (2b) a été déterminé à partir de la courbe de titrage acido-basique du composé et du tracé de la droite donnant la variation du logarithme à base 10 du rapport $a / (1-a)$ où a représente le degré de neutralisation. Cette droite est construite pour des valeurs de pH se situant dans la zone tampon du couple H_2A/HA^- et son intersection avec l'axe des abscisses détermine la valeur du pK_{a2} . Cette valeur a été calculée à partir de deux courbes de titrage, pour une force ionique de 0.1 (KNO_3) et une température de 25°C.

Pour obtenir la valeur du pK_{a3} du composé 2b des spectres d'absorption UV-visibles, d'échantillons contenant une concentration fixe en o-hbVal (2b) et un nombre croissant d'équivalents en NaOH, ont été mesurés. Les pH des échantillons ont ainsi été maintenus entre 4 et 13.

La constante d'acidité K_{a3} a été déterminée à partir :

- des spectres UV des espèces acido-basiques o-HhbVal' et o-hbVal²⁻.
- des spectres UV des échantillons de pH supérieure à ($pK_{a2} + 2$).

Pour déterminer le spectre de l'espèce o-HhbVal', nous avons dû dans un premier temps déterminer celui de son acide conjugué o-H₂bbVal, car pour aucune valeur de pH l'espèce

o-HhbVal⁻ est unique. Une fois ce spectre connu, celui de l'o-HhbVal⁻ a été déduit du spectre d'un échantillon pour lequel les seules espèces majoritairement présentes étaient o-H₂hbVal et o-HhbVal⁻ ($\text{pH} \approx \text{pK}_{a2}$) et à l'aide de la valeur du pK_{a2} .

Le spectre UV du o-H₂hbVal a été considéré identique à celui de l'échantillon pour lequel le pH était compris entre $(\text{pK}_{a1} + 2)$ et $(\text{pK}_{a2} - 2)$ ($4 \leq \text{pH} \leq 6.32$), dans cette zone de pH le o-H₂hbVal est l'espèce prédominante. Il se caractérise par une seule bande d'absorption située à 275nm ($\epsilon = 2075 \text{ l.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) qui est attribuée à la transition $\pi \rightarrow \pi^*$ (bande B) du chromophore phénol⁸³. L'évolution croissante du pH et donc la formation de l'espèce o-HhbVal⁻ se traduisent par l'apparition de deux bandes situées à 292 et 246 nm, ces bandes sont réciproquement attribuées aux transitions $\pi \rightarrow \pi^*$ (bande B) et $\pi \rightarrow \pi^*$ (bande E) du chromophore phénolate⁸³. Ce fait confirme l'attribution du pK_{a2} à la fonction OH du groupe phénol.

Le spectre du composé o-hbVal²⁻ a été considéré similaire à celui de l'échantillon dont la valeur du pH est la plus élevée ($\text{pH} = 12.60$). Par rapport à celui de son acide conjugué ce spectre est similaire, il présente les mêmes bandes d'absorption $\pi \rightarrow \pi^*$ (bande B et E) seules les valeurs des coefficients d'absorption molaires sont plus importantes (tableau 2-12).

Tableau 2-12 : Coefficients d'absorption des différentes formes acido-basiques des o-hbaa.

Forme acido-basique	$\epsilon_{292\text{nm}}$ ($\text{l.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$)	$\epsilon_{275\text{nm}}$ ($\text{l.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$)	$\epsilon_{239\text{nm}}$ ($\text{l.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$)
o-H ₂ hbAla	-----	2215	-----
o-HhbAla ⁻	2181	-----	4567
o-hbAla ²⁻	3506	-----	7459
o-H ₂ hbVal	-----	2075	-----
o-HhbVal ⁻	2106	-----	2504
o-hbVal ²⁻	3607	-----	3707

La valeur moyenne du pK_{a3} a été calculée sur une dizaine de valeurs.

Pour valider nos méthodes de calcul des constantes d'acidité K_{a2} et K_{a3} , nous avons déterminé celles de l'o-hbAla et nous les avons comparées avec celles calculées par Ristma. Les valeurs obtenues sont analogues à celles déterminées par Ristma (tableau 2-13, p67).

Tableau 2-13 : Valeurs des pK_{a1} et pK_{a2} des o-hbAA et comparaison avec celles obtenues par Ristma ($\mu = 0.1$ (KNO₃) ; $t = 25^{\circ}\text{C}$).

o-hbAA	Valeurs de ce travail		Valeurs déterminées par Ristma	
	pK_{a2}	pK_{a3}	pK_{a2}	pK_{a3}
o-hbAla	8.66	10.96	8.60	10.94
o-hbVal	8.32	11.60	-----	-----

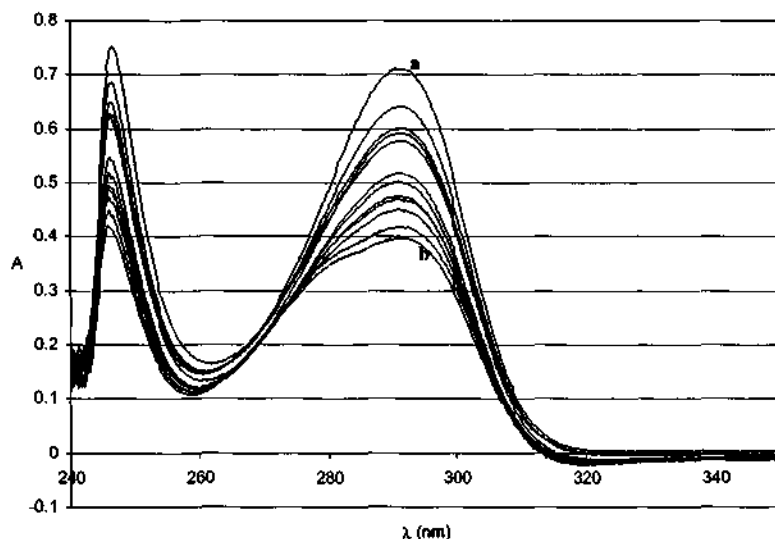


Fig.2-28 : Variation des spectres UV de l'o-hbVal en fonction du pH
 Valeur du pH du spectre a au spectre b : 10.34; 10.43; 10.92; 11.01; 11.14; 11.24 ;
 11.26; 11.52; 11.64; 11.66; 11.86; 12.60.

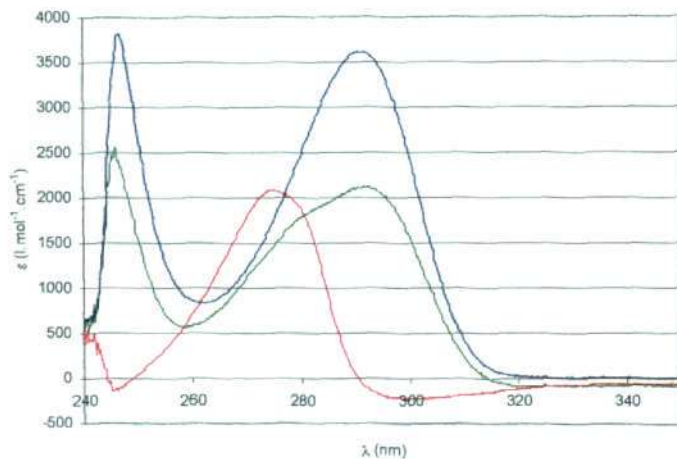


Fig.2-29 : Spectre des différentes formes acido-basiques de l'o-hbVal.
spectre rouge : o-H₂hbVal; spectre vert (spectre calculé): o-HhbVal⁻; spectre
bleu: o-hbVal²⁻.

2.2.1.4 Etude des systèmes ternaires Cu(II) : (S,S)-bpp : aa = 1 : 1 : 1.

2.2.1.4.1 Intérêts de l'étude.

Puisque le ligand bpp ne forme pas de complexe $M : L = 1 : 2$ avec le Cu(II), le système Cu(II)/bpp ne pourra pas créer un effet d'amplification asymétrique. Il est néanmoins intéressant d'étudier les systèmes ternaires Cu(II)/ (S,S)-bpp /aa pour plusieurs raisons qui sont :

- la détermination de la stéréosélectivité de coordination des acides α -aminés au complexe $[Cu((S,S)\text{-bpp})H_2O]^{2+}$ nous permettra d'envisager l'hydrolyse énantiosélective des esters correspondants. De même si les complexes hétéroleptiques formés ne sont pas très stables, alors il sera possible d'envisager une catalyse stéréosélective de l'hydrolyse des esters d'acides α -aminés par le complexe $[Cu((S,S)\text{-bpp})H_2O]^{2+}$,
- l'étude de l'influence du substituant phénol de l'amine de l'o-hbAla sur la stabilité et la stéréosélectivité de formation du complexe hétéroleptique et donc sur la stéréochimie du complexe. Cette partie sera effectuée en comparant la constante de formation des complexes diastérisomères $[Cu((S,S)\text{-bpp})o\text{-hbAla}]$ avec celle des complexes hétéroleptiques $[Cu((S,S)\text{-bpp})aa]$ où l'acide aminé sera par exemple l'alanine. Si la coordination de l'o-hbAl au complexe $[Cu((S,S)\text{-bpp})]^{2+}$ est tridentate, elle aboutira alors à la formation d'un complexe du type N_3O_2 idéal pour le Cu(II), la stabilité de ce complexe pourra alors être plus importante que celle des complexes hétéroleptiques issus de la coordination d'un acide α -aminé bidentate. Par contre, pour un mode de coordination bidentate de ce composé, il est possible d'envisager que cette constante de formation soit, plus faible que celle de l'alanine car selon les constantes d'acidité des fonctions amines, l'amine secondaire de l'o-hbAla est moins basique et elle engendre des gênes stériques plus importantes,
- les complexes ternaires du Cu(II) ont été souvent utilisés comme modèles dans l'objectif de représenter les interactions non covalentes à l'origine de la reconnaissance moléculaire⁸⁴, dans des procédés biologiques mettant en jeu des cations métalliques. Par exemple, les interactions hydrophobes entre la tyrosine des molécules analgésiques avec le groupe imidazole du site récepteur ont été modélisées par l'étude des complexes $[Cu(DA)Tyr]$ (DA : phen, histamine, bpy)⁸⁵. Dans cet objectif la majorité des systèmes Cu(II)/LA/AA étudiés sont ceux où les ligands AA sont des acides α -aminés qui possèdent des chaînes

aliphatiques (Val, Al, Gly) ou aromatiques (Tyr, Phe, His) et où les ligands LA présentent au moins un cycle aromatique (His, 1,10-phenanthroline, 2,2'-bipy, amide d'acides α -aminés aromatiques). Grâce à la détermination de leur constante de formation⁸⁶⁻⁸⁸, à des études RMN-¹H⁸⁹ ou de DC^{85,90,91}, des interactions hydrophobes⁹⁰ et coulombiennes⁹², des empilements de cycles aromatiques^{85,93-95} (avec ou sans transfert de charge) et des liaisons hydrogènes ont pu être mises en évidence. Ces effets conduisent à la stabilisation du complexe ternaire pour lequel une configuration est alors privilégiée. Ils peuvent également conduire à une stéréosélectivité de coordination des acides α -aminés⁹⁸⁻¹⁰⁰.

Dans ce cadre, l'étude des complexes ternaires $[\text{Cu}((S,S)\text{-bpp})\text{aa}]^{n+}$ ($n = 0, 1$) nous a semblée intéressante pour déterminer si de telles interactions pouvaient exister pour nos complexes et le cas échéant quantifier leur éventuelle influence sur la structure des complexes, sur leur stabilité et sur la stéréosélectivité de formation des complexes ternaires.

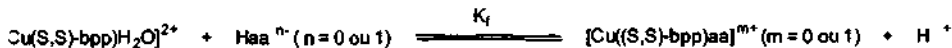
- Enfin, si cette étude montre une stéréosélectivité de coordination des acides α -aminés alors on pourra envisager d'utiliser ce complexe pour une résolution de leur mélange racémique par chromatographie^{101,102}.

2.2.1.4.2 Détermination des constantes de formation des complexes ternaires $[\text{Cu}((S,S)\text{-bpp})\text{aa}]^{n+}$ ($n = 0 ; 1$)

Les constantes de formation des complexes ternaires $[\text{Cu}((S,S)\text{-bpp})\text{aa}]^{n+}$ ($n = 0, 1$), comme nous l'avons déjà souligné dans l'introduction de ce chapitre, ont été calculées par la méthode basée sur la mesure de spectres DC d'une série d'échantillons. Ces échantillons contiennent des concentrations croissantes en acide α -aminé, une concentration en complexe $[\text{Cu}((S,S)\text{-bpp})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$ constante, leur pH est fixé à 10 et leur force ionique est égale à 0.1 (KNO_3). Ce mode de détermination a été privilégié au titrage acido-basique car la coordination de l'acide aminé, limitée par la formation de l'hydroxy complexe $[\text{Cu}((S,S)\text{-bpp})\text{OH}]^+$, est très faible dans les conditions équimolaires du titrage et par conséquent elle a peu d'influence sur la courbe de titrage du mélange.

Nous avons calculé la valeur de la constante apparente par le tracé de l'inverse de la différence du signal DC, à une longueur donnée, du complexe $[\text{Cu}((S,S)\text{-bpp})]^{n+}$ ($n = 1, 2$) et de celui du mélange : $[\text{Cu}((S,S)\text{-bpp})]^{n+} + n \text{ aa}$, en fonction de l'inverse de la concentration globale en acide α -aminé, pour une longueur donnée dans le visible.

L'intersection de cette droite avec l'axe des abscisses permet de déterminer la constante de formation apparente ($K_{app} = -1/C$) (fig. 2-30). A partir de cette valeur et de celle des constantes d'acidité de l'acide aminé et du complexe $[Cu((S,S)\text{-bpp})H_2O]^{2+}$, la constante de formation réelle définie par l'équation ci-dessous est déterminée.



La fonction amine de l'acide aminé aa^{n-} est considérée déprotonnée.

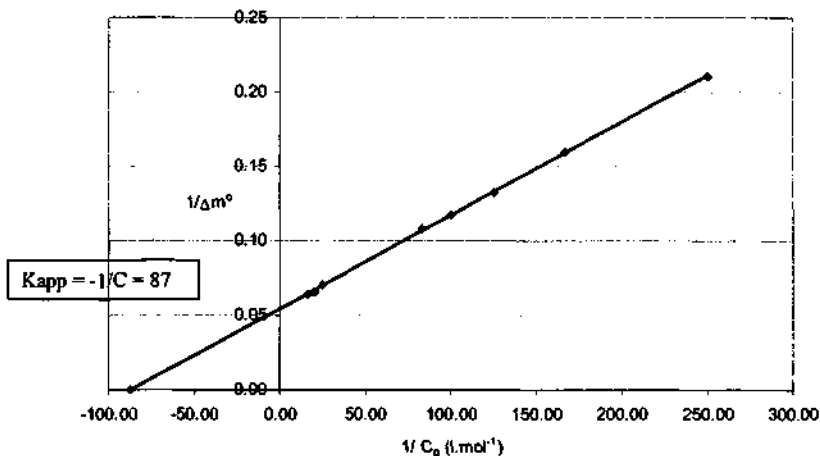
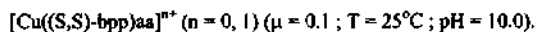


Fig 2-30 : Représentation de $1/\Delta m^\circ$ en fonction de l'inverse de la concentration globale en acide α -aminé, pour la détermination de la constante de formation apparente à pH = 10 du complexe hétéroleptique $[Cu((S,S)\text{-bpp})L\text{-Val}]^+$.

Les valeurs des constantes de formation des complexes hétéroleptiques $[Cu((S,S)\text{-bpp})aa]^{2+}$ pour les énantiomères de l'o-hbAla, de l'alanine, de la valine et de la proline ont été ainsi obtenues, leurs valeurs sont indiquées dans le tableau suivant (tableau 2-14).

Tableau 2-14: Constantes de formation apparentes et réelles de quelques complexes



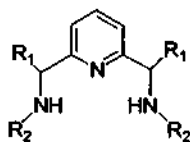
Acide α -aminé	K_{app}	K_f réelle	K_f moyen	S^*	pKa de la fonction amine l'acide α -aminé
L-o-hbAla	62	$2.07 \cdot 10^4$	$2.90 \cdot 10^4$	0.55	10.94
D-o-hbAla	112	$3.74 \cdot 10^4$			
L-Phe	237	$6.5 \cdot 10^3$	$7.65 \cdot 10^3$	1.35	8.90
D-Phe	175	$8.8 \cdot 10^3$			
L-Val	87	$3.7 \cdot 10^3$	$3.8 \cdot 10^3$	0.95	9.40
D-Val	90	$3.9 \cdot 10^3$			
L-Al	93	$4.5 \cdot 10^3$	$4.5 \cdot 10^3$	1	9.60
D-Al	93	$4.5 \cdot 10^3$			
L-Pro	70	$8.2 \cdot 10^3$	$8.0 \cdot 10^3$	1.03	10.38
D-Pro	68	$7.9 \cdot 10^3$			

• $S = K_f(\text{L-aa}) / K_f(\text{D-aa})$.

Pour les acides α -aminés autre que l'o-hbAla, les valeurs des constantes de formation sont petites par rapport aux constantes déterminées pour d'autres complexes hétéroleptiques du Cu(II) mettant également en jeu des triamines et des acides α -aminés (tableau 2-15). Ce résultat avait déjà été expliqué par la basicité plus grande des fonctions amines du bpb (caractère donneur plus fort) qui augmente la stabilité du complexe $[\text{Cu}(\text{bpb})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$ mais qui amenuise celle des complexes hétéroleptiques $[\text{Cu}(\text{bpb})\text{aa}]^{n+}$ ($n = 0, 1$)²¹.

Tableau 2-15 : Constante de formation de complexes de Cu(II) et de ligands tridentates et de leurs complexes hétéroleptiques avec certains acides aminés ($\mu = 0.1$; T = 25°C).

Ligand	pK ₁	pK ₂	Log K CuL	Log K CuL(aa)	Acide aminé (aa)
bdpabp	7.49	8.57	10.50	4.92	Gly
				4.70	Ala
babp	9.00	9.80	14.13	4.47	Gly
				4.02	Ala
Rac-bpp	9.39	10.14	16.80	3.74	Ala ⁷¹
				3.91	Pro ⁷¹



Avec $R_1 = R_2 = \text{CH}_3$, babp
 $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{Ph}(\text{CH}_3)\text{CH}$, bapabp

La stabilité de ces complexes dépend également de la basicité des fonctions chélatantes de l'acide α -aminé, de son mode de coordination et de son encombrement. Ces critères influencent aussi la stéréosélectivité de formation des complexes hétéroleptiques $[\text{Cu}((S,S)\text{-bpp})\text{L-aa}]^{2+}$.

On notera que les complexes formés à partir de l'acide α -aminé modifié o-hbAla possèdent des constantes de formation plus élevées que celles des acides α -aminés bidentates et qu'elles sont en particulier plus fortes que celles associées aux complexes de l'alanine, ce qui suggère que le mode de coordination de l'o-hbAla est différent de celui des acides α -aminés bidentates. On pourrait, dès lors, penser que l'o-hbAla se lie au complexe $[\text{Cu}(\text{bpp})]^{2+}$ de façon tridentate pour former un complexe de chromophore N_4O_2 adéquate au Cu(II). Pour un tel mode de coordination, un modèle moléculaire montre que l'énantiomère L-o-hbAla devrait être favorisé. Cependant, cette différence peut s'expliquer par la différence de basicité du groupe amine, de plus le calcul de la stéréosélectivité de

formation des complexes $[\text{Cu}((\text{S,S})\text{-bpp})\text{o-hbAla}]$ donne un résultat inverse ce qui induit que la coordination de l'o-hbAla n'est pas tridentate.

Un acide α -aminé bidentate peut se lier au complexe $[\text{Cu}(\text{bpp})]^{n+}$ ($n = 1, 2$) de deux façons, la première entraîne la formation d'un plan N_3 avec l'oxygène de la fonction carboxylique en position apicale : ce mode de coordination est idéal pour l'effet Jahn Teller. La seconde possibilité correspond à la coordination de l'oxygène en position trans par rapport à la pyridine avec l'azote de l'amine secondaire en position apicale. Dans le cas particulier de l'o-hbAla, une telle coordination pourrait paraître peu favorable pour ce composé qui crée des encombrements importants, cependant cette coordination bidentate permet l'empilement du cycle pyrrolidine de l'auxiliaire chiral et du cycle phénol de l'o-hbAla, des interactions hydrophobes entre ces cycles sont alors possibles. Cet empilement, avantage en milieu aqueux, pourraient donc privilégier ce mode de coordination.

Des modèles moléculaires de ces isomères de géométrie montrent que leur formation respective conduirait à des stéréosélectivités de formation des complexes hétéroleptiques $[\text{Cu}((\text{S,S})\text{-bpp})\text{aa}]^{m+}$ inverses. En effet pour le premier mode de coordination, les complexes hétéroleptiques des acides α -aminés de configuration L devraient être avantagés, par contre le second devrait privilégier l'acide aminé de configuration D.

A partir de ces modèles moléculaires, on peut également proposer que la présence majoritaire de ce dernier diastéréoisomère en solution engendrera des stéréosélectivités de formation des complexes hétéroleptiques plus élevées car les gênes stériques créées entre les substituants du carbone asymétrique et les cycles pyrrolidines sont plus élevées que celle dues au premier diastéréoisomère.

La stéréosélectivité observée pour l'o-hbAla montre que la coordination de son énantiomère de configuration D au complexe $[\text{Cu}((\text{S,S})\text{-bpp})]^{n+}$ est favorisée. Par conséquent, il est probable que cet acide aminé se lie au $\text{Cu}(\text{II})$ pour former l'isomère de géométrie où l'oxygène de la fonction carboxylique complète le plan CuN_3 et l'azote de la fonction est en position apicale. Ce mode de coordination serait avantage par un empilement de cycles aromatiques qui stabiliserait le complexe.

Pour les autres acides α -aminés que nous avons choisis, on peut penser qu'ils se lient de façon bidentate au $\text{Cu}(\text{II})$, pour former l'isomère de géométrie habituel. En effet la valeur de la stéréosélectivité déterminée pour les complexes hétéroleptiques $[\text{Cu}((\text{S,S})\text{-bpp})\text{Phe}]^+$ montre que la coordination de l'énantiomère de configuration L est favorisée. L'absence d'une stéréosélectivité pour la valine, l'alanine et la proline suggère que les substituants du

carbone asymétrique se trouvent suffisamment éloignés des groupes pyrrolidines de l'auxiliaire chiral bpp. Or ceci n'est envisageable, pour une coordination bidentate, que par la formation préférentielle de l'isomère de géométrie contenant les quatre atomes d'azote dans le plan tétragonal.

La reconnaissance de la chiralité du phénylalanine par le complexe $[Cu((S,S)\text{-bpp})]^{2+}$ peut s'expliquer par l'encombrement du cycle benzyle qui entraîne, lors de la coordination des énantiomères, des contraintes stériques avec les cycles pyrrolidines suffisamment différentes pour que la formation du complexe soit privilégiée pour l'un des énantiomères (L-Phe). Pour la valine, l'alanine et la proline étant donné que les constantes de formation de leurs complexes diastéréoisomères sont similaires, on peut dès lors penser que les groupes méthyles, isopropyle et $-(CH_2)_3-$ ne créent pas de gênes stériques suffisamment différents pour qu'une différenciation de l'énantiomère puisse être effective. Il est probable que cette absence de reconnaissance chirale est due au cycle chélate planaire des acides aminés¹⁰³.

On notera que l'ordre croissant des constantes de formation des complexes hétéroleptiques de la valine, de l'alanine et de la proline suit celui de la basicité de leur fonction amine (tableau 2-13). Les complexes du phénylalanine font exception à cette règle, il est difficile d'expliquer l'origine de cette différence, on peut éventuellement suggérer l'existence d'interactions hydrophobes ou de liaisons hydrogènes pour expliquer sa stabilité un peu plus importante.

Cette étude a confirmé que la coordination des acides α -aminés au complexe $[Cu((S,S)\text{-bpp})H_2O]^{2+}$ est plus faible que celle observée pour d'autres complexes hétéroleptiques du Cu(II) mettant en jeu des triamines et des acides α -aminés. Ce résultat est adéquate pour envisager une catalyse de l'hydrolyse des esters des acides α -aminés avec le complexe $[Cu((S,S)\text{-bpp})H_2O]^{2+}$. Une stéréosélectivité de cette catalyse ne pourra être envisagée pour un acide α -aminé naturel que si les substituants du carbone asymétrique sont suffisamment encombrants, la stéréosélectivité de formation des complexes hétéroleptiques, pour ces acides aminés, étant essentiellement régies par des différences de gênes stériques. Pour les esters de l'o-hbAa une catalyse stéréosélective pourra également être envisagée. Il est possible de prévoir pour ce composé de contrôler la stéréosélectivité de l'hydrolyse de son ester en modifiant la polarité du solvant. En effet, notre étude suggère que la stéréosélectivité que l'on observe est initiée par des interactions hydrophobes entre les cycles aromatiques, celles-ci sont privilégiées dans un milieu hydrophile car les répulsions

solvant-groupe aromatique sont une force motrice, mais il est possible de penser que l'utilisation d'un solvant moins polaire pourrait réduire cette interaction en les remplaçant par des interactions plus fortes avec le solvant. Les diastéréoisomères de configuration réciproque CuN_4O et CuN_4O_2 pourrait alors se former et la stéréosélectivité s'inverser.

2.2.1.4.3 Conclusion.

Cette étude a donc montré que des interactions non liantes pouvaient régir la configuration d'un complexe hétéroleptique et par conséquent sa stéréosélectivité. L'observation de cette propriété avec le bpp, sur la base de nos données actuelles, semble requérir que le groupe amine de l'acide aminé soit secondaire et que son substituant puisse établir une interaction plus ou moins stabilisante avec le ligand auxiliaire.

A partir de ces résultats, l'utilisation du $[\text{Cu}((S,S)\text{-bpp})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$ comme agent de résolution de mélange racémique d'acides aminés pourra éventuellement être effective pour quelques acides aminés de structure voisine de celle du Phe tel que le Tyr ou le Trp et pour les o-hbaa.

Malgré la possibilité d'une reconnaissance chirale de certains acides aminés par le $[\text{Cu}((S,S)\text{-bpp})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$, il nous a semblé intéressant, avant d'effectuer des études cinétiques, d'étudier un système pouvant induire une amplification asymétrique. Etant donné que la stéréosélectivité de formation des complexes $[\text{M}(\text{bpp})_2]^{2+}$ est maximale et positive pour le Ni^{2+} , nous avons choisi d'étudier les système $\text{Ni}(\text{II})/\text{bpp}/\text{aa}$.

2.2.1.5 Etude des systèmes ternaires Ni(II) : meso-bpp : acide α -aminé = 1 : 1 : 1.

2.2.1.5.1 Intérêt de l'étude

Nous avons choisi d'effectuer l'étude des systèmes Ni : meso-bpp : acide α -aminé avant ceux mettant en jeu le ligand auxiliaire optiquement pur afin de déterminer la méthode la plus adaptée pour le calcul des constantes de formation des complexes hétéroleptiques.

Ce travail préliminaire nous permettra également de déterminer le mode de coordination des o-hbaa au complexe $[\text{Ni}(\text{meso-bpp})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$. Pour cela la comparaison des constantes de formation des complexes hétéroleptiques $[\text{Ni}(\text{meso-bpp})\text{o-hbaa}]$ avec celles des complexes mixtes d'autres acides aminés sera effectuée.

2.2.1.5.2 Détermination des constantes de formation des complexes $[\text{Ni}(\text{o-Hhbaa})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$, $[\text{Ni}(\text{o-hbaa})(\text{H}_2\text{O})_3]$ et $[\text{Ni}(\text{o-hbaa})_2]^{2-}$.

Pour déterminer les constantes de formation des complexes ternaires $[\text{Ni}(\text{meso-bpp})\text{aa}]^{2+}$, il est indispensable de connaître celle des complexes $[\text{Ni}(\text{Has})(\text{H}_2\text{O})_n]^{m+}$ ($n = 3$ ou 4 , $m = 2$ ou 1), $[\text{Ni}(\text{aa})(\text{H}_2\text{O})_n]^{m+}$ ($n = 2$ ou 3 , $m = 1$ ou 0) et $[\text{Ni}(\text{aa})_2(\text{H}_2\text{O})_n]^{m-}$ ($n = 2$ ou 0 , $m = 0$ ou 2) car ces espèces peuvent se former en solution. Leur formation peut influencer la courbe de titrage des mélanges équimolaires $\text{Ni}^{2+} : \text{bpp} : \text{aa}$, cette influence dépend de la valeur de leur constante de formation par rapport à celles des complexes $[\text{Ni}(\text{meso-bpp})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$, $[\text{Ni}(\text{meso-bpp})_2]^{2+}$ et du complexe ternaire.

Pour le cas des acides α -aminés tels que Phe, His, Ser et pour l'histamine les valeurs utilisées sont celles de la littérature¹⁰⁴. Par contre pour les o-hbVal nous les avons calculées par le lissage de courbes de titrage obtenues à partir de la valeur de pH d'une série d'échantillons. Ces échantillons se composent de concentrations fixes en o-hbVal et en Ni^{2+} et d'une concentration croissante en NaOH, leur force ionique est maintenue à 0.1 par du KNO_3 . Une description précise de leur préparation est donnée dans la partie expérimentale.

Pour valider notre méthode, nous avons déterminé les constantes de formation des complexes $[\text{Ni}(\text{o-HhbAla})(\text{H}_2\text{O})_4]^{+}$, $[\text{Ni}(\text{o-hbAla})(\text{H}_2\text{O})_3]$ et $[\text{Ni}(\text{o-hbAla})_2]^{2-}$ et comparé nos valeurs à celles déterminées par Ritsma¹¹²(tableau 2-16). Leur similitude valide notre

méthode et son utilisation pour le calcul des constantes de formation des complexes de l'o-hbVal.

Les valeurs des différentes constantes déterminées sont indiquées dans le tableau 2-15.

Tableau 2-16 : Constantes de formation des complexes $[\text{Ni}(\text{o-Hbbaa})(\text{H}_2\text{O})_4]^+$, $[\text{Ni}(\text{o-hbaa})(\text{H}_2\text{O})_3]$ et $[\text{Ni}(\text{o-hbaa})_2]^{2-}$ ($\mu = 0.1$; $t = 25^\circ\text{C}$).

o-hbaa	$K_f([\text{Ni}(\text{o-Hhbaa})(\text{H}_2\text{O})_4]^+)$	$K_f([\text{Ni}(\text{o-hbaa})(\text{H}_2\text{O})_3])$	$K_f([\text{Ni}(\text{o-hbaa})_2]^{2-})$
o-hbAla	$1.5 \cdot 10^4$	$9.5 \cdot 10^8$	$1 \cdot 10^6$
o-hbAla Ristma	$1.74 \cdot 10^4$	$1 \cdot 10^9$	$1 \cdot 10^6$
o-hbVal	$9.25 \cdot 10^7$	$7.25 \cdot 10^8$	$4 \cdot 10^5$

On peut noter que les complexes $[\text{Ni}(\text{o-HhbAla})(\text{H}_2\text{O})_4]^+$ et $[\text{Ni}(\text{o-hbAla})(\text{H}_2\text{O})_3]$ de l'o-hbVal sont un peu moins stables que les complexes de l'o-hbAla ce qui peut correspondre à la différence de basicité de leur fonction phénol. Pour les bis complexes, cette différence de stabilité est plus élevée, la plus faible stabilité des complexes de l'o-hbVal peut ici être expliquée en postulant que les contraintes stériques intramoléculaires qu'ils engendrent sont plus importantes. Cette hypothèse reste difficile à prouver étant donné que 15 diastéréoisomères sont possibles pour chaque bis complexe $[\text{Ni}(\text{o-hbaa})_2]$.

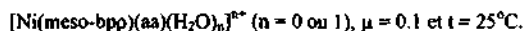
2.2.1.5.3 Détermination des constantes de formation globales des complexes ternaires $[\text{Ni}(\text{meso-bpp})(\text{aa})(\text{H}_2\text{O})_n]^{n+}$ ($n = 0$ ou 1).

Pour déterminer les constantes hétéroleptiques des complexes $[\text{Ni}(\text{meso-bpp})(\text{aa})(\text{H}_2\text{O})_n]^{n+}$, nous avons effectué le lissage des courbes de titrage de mélanges équimolaires de Ni^{2+} , meso-bpp et aa. Pour obtenir ces courbes, deux méthodes sont envisageables, la première correspond à des ajouts progressifs d'un volume exact de NaOH de concentration connue au mélange donné, le relevé du pH se fait immédiatement après un ajout. Cette méthode n'est valable que pour les systèmes labiles. L'autre méthode est appliquée pour les systèmes inertes, elle consiste à préparer des échantillons de concentrations identiques en ligands et en cation métallique mais de concentration croissante en NaOH. Le pH relevé est celui qui correspond à la stabilisation thermodynamique.

Pour obtenir une courbe de titrage correcte des mélanges équimolaires Ni^{2+} : meso-bpp : aa, la seconde méthode doit être choisie, le Ni^{2+} étant peu labile.

Le lissage des courbes obtenues a été effectué à l'aide d'un programme basic élaboré par K. Bernauer, les constantes de formation globales des complexes hétéroleptiques de l'o-hbAla, Phe, Ser, His et de l'histamine ont pu ainsi être déterminées (tableau 2-17).

Tableau 2-17 : Constantes de formation globales des complexes hétéroleptiques



$$\beta = \{[Ni(\text{meso-bpp})(aa)(H_2O)_n]^{n+}\} / ([Ni^{2+}] \cdot [\text{meso-bpp}] \cdot [aa])$$

aa	$K_f([Ni(\text{meso-bpp})(H_2O)_n]^{2+})$	$\beta([Ni(\text{meso-bpp})(aa)(H_2O)_n]^{n+})$
Phe	$1.15 \cdot 10^{11}$	$1.15 \cdot 10^{16}$
Ser	$1.15 \cdot 10^{11}$	$3 \cdot 10^{16}$
Histamine	$1.17 \cdot 10^{11}$	$1 \cdot 10^{17}$
His	$1.15 \cdot 10^{11}$	$1.25 \cdot 10^{17}$
o-hbAla	$6 \cdot 10^{10}$	$6.5 \cdot 10^{16}$
o-hbVal	$1 \cdot 10^{11}$	$8.5 \cdot 10^{17}$

Les complexes hétéroleptiques du Ni^{2+} possèdent des constantes de formation relativement élevées comparées à ceux du Cu^{2+} ($3d^9$). Ceci peut s'interpréter par le fait que la configuration électronique du Ni^{2+} ($3d^8$) favorise d'avantage la formation d'une géométrie octaédrique : les liaisons apicales peuvent alors être plus fortes.

On notera que les o-hbaa forment des complexes hétéroleptiques du Ni(II) nettement plus stables que ceux issus de la coordination des acides α -aminés bidentates, ce qui suggère que les o-hbaa sont ici tridentates. Cette coordination peut permettre la formation de quatre isomères de géométrie, selon la disposition du cycle à 5 du ligand par rapport aux cycles pyrrolidines du meso-bpp et la configuration de l'azote secondaire. L'isomère de géométrie le plus stable est celui qui possède le cycle à 5 chaînons du côté des cycles pyrrolidines et la configuration de l'atome d'azote opposée à celle du carbone asymétrique, les gênes stériques sont alors moins importantes.

On peut également noter que la constante globale de formation du complexe $[Ni(\text{meso-bpp})(o\text{-hbVal})]$ est huit fois plus petite que celle du complexe $[Ni(\text{meso-bpp})(o\text{-hbAla})]$. Cet écart peut être dû à la différence de basicité des fonctions chélatantes des o-hbaa et

d'encombrement. Les valeurs proches des constantes de formation des complexes $[\text{Ni}(\text{ortho-bpp})(\text{H}_2\text{O})_2]$ suggèrent que la différence de basicité des fonctions phénolate et amine doit avoir une influence minimale sur cet écart. Il est donc probable que celui-ci soit essentiellement dû à une différence de gênes stériques.

Dans le complexe $[\text{Ni}(\text{meso-bpp})(\text{His})(\text{H}_2\text{O})]^+$, l'histidine ne peut pas présenter une coordination tridentate faciale car la rigidité structurale du ligand auxiliaire meso-bpp impose une coordination périphérique. Par conséquent, l'histidine ne peut être que bidentate. Elle peut alors se lier au cation métallique de deux façons : le premier mode de coordination met à contribution l'atome d'azote de l'amine et l'un des atomes d'azote du cycle imidazole, le second cycle chélatant envisageable met à contribution l'atome d'azote de l'amine primaire et l'un des atomes d'oxygène de la fonction carboxylique. Pour chacun de ces deux modes deux diastéréoisomères sont possibles selon la disposition du cycle chélatant par rapport aux cycles pyrrolidines.

La valeur de la constante de formation globale du complexe hétéroleptique $[\text{Ni}(\text{meso-bpp})(\text{His})(\text{H}_2\text{O})]^+$ possède une valeur similaire à celle du complexe issu de la coordination de l'histamine ce qui permet de penser que l'histidine se coordine de façon similaire à l'histamine et par conséquent qu'elle met à contribution les deux atomes d'azote pour se lier au Ni(II). Quatre isomères de géométrie sont alors possibles selon la position du cycle chélatant par rapport aux cycles pyrrolidines du bpp et selon la position de l'atome d'azote de l'amine primaire en fonction de la pyridine.

Des cristaux violets du composé $[\text{Ni}(\text{meso-bpp})(\text{histamine})\text{Cl}](\text{ClO}_4)$ de géométrie octaédrique ont été obtenus par concentration d'une solution alcoolique (méthanol) équimolaire de Ni^{2+} , $\text{H}_2\text{meso-bpp}(\text{ClO}_4)_2$ et $\text{histamine} \cdot 2\text{HCl}$. L'analyse cristallographique de ces cristaux montre que l'histamine coordine l'atome d'azote de l'amine primaire en position trans par rapport à la pyridine du bpp et l'atome d'azote tertiaire du cycle imidazole en position apicale (fig.2-31). Contrairement à ce que nous pouvions envisager, le cycle chélate se trouve du même côté des cycles pyrrolidines du meso-bpp, on peut penser que le chlorure situé en position trans demande plus d'espace que l'azote de l'imidazole. Bien que les structures à l'état solide et en solution peuvent être différentes, il est possible de penser que les atomes de coordination de l'histamine et donc ceux de l'histidine mis à contribution dans la structure à l'état solide soient les mêmes en solution. Par contre on peut supposer que la position du cycle chélatant par rapport aux cycles pyrrolidines est en équilibre entre les deux isomères possibles. Enfin, cette analyse structurale confirme la structure octaédrique de ces complexes hétéroleptiques.

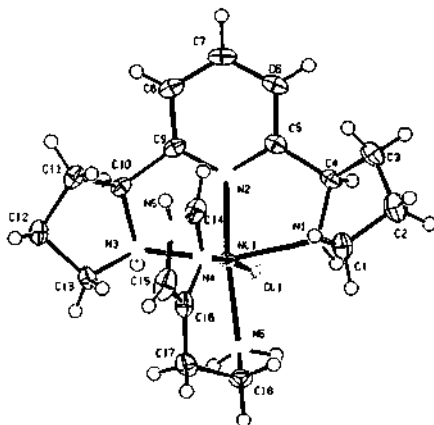


Fig.2-31 : Structure du complexe $[\text{Ni}(\text{meso-bpp})(\text{histamine})\text{Cl}]^+$.

Les constantes de formation globales des complexes hétérooptiques du Ser et du Phe sont de valeur voisine et les plus faibles de la série, ce qui suggère que leur mode de coordination est bidentate. La coordination de ces ligands peut conduire à la formation de quatre isomères de géométrie selon la position de l'atome d'azote par rapport au plan formé par les trois atomes de coordination du meso-bpp et la disposition du cycle chélate de l'acide α -aminé par rapport aux cycles pyrrolidines du meso-bpp.

Les spectres d'absorption UV-Visibles des complexes octaédriques du Ni^{2+} peuvent se caractériser par une bande fine située vers 770nm qui est attribuée à une transition de spin interdite⁶³. Cette bande fine est présente pour tous les spectres de nos échantillons utilisés pour le tracé de la courbe de titrage du système Ni^{2+} : meso-bpp : Phe = 1 : 1 : 1 (fig 2-32), on peut donc penser que certains des complexes présents en solution possèdent une structure octaédrique.

Les premiers spectres, jusqu'au pH 5.87, sont attribués à la formation du complexe $[\text{Ni}(\text{meso-bpp})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$, cette évolution avait déjà été observée lors de l'étude de ce complexe. Ce spectre se caractérise par trois bandes dans le domaine du visible dont l'une correspond à la bande fine située à 747nm. Les maxima des deux autres bandes sont localisés à 853 et 585nm. A partir du pH 6.99, le spectre de l'échantillon présente une

nouvelle bande fine à 768 nm, l'apparition de cette bande correspond à celle du signal DC dans le domaine du visible (fig.2-33). La seule espèce chirale pouvant induire un signal DC est le L-Phe qui, présent seul dans le milieu, absorbe dans le domaine UV, l'apparition de ce signal dans le domaine du visible ne peut donc correspondre qu'à la coordination de cet acide α -aminé au complexe $[\text{Ni}(\text{meso-bpp})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ pour former le complexe hétérooptique octaédrique $[\text{Ni}(\text{meso-bpp})(\text{L-Phe})(\text{H}_2\text{O})]^+$. Ce signal DC témoigne également de la coordination bidentate du ligand.

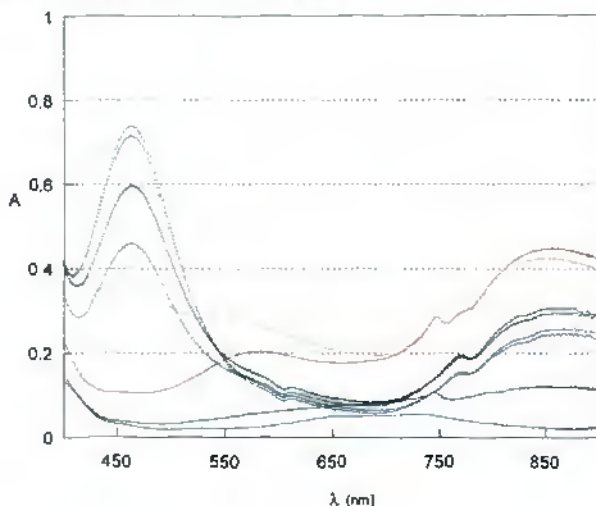


Fig 2-32 : spectres UV-Visibles du mélange équimolaire Ni^{2+} : meso-bpp : L-Phe en fonction pH. Couleur du graphe : pH , bleu foncé : 4.22, vert foncé : 5.17, ocre : 5.85, rouge : 7.00, orange : 11.03, vert pointillé : 11.71, noir pointillé : 11.96, bleu ciel pointillé : 12.25, bleu foncé pointillé : 12.40.

Le signal DC que l'on associe au complexe hétérooptique se caractérise par trois bandes, dont l'une, d'ellipticité molaire négative, se situe au delà de 800 nm, les maxima des deux autres bandes se situent à 583 et 386 nm.

Au pH 6.99, les deux complexes $[\text{Ni}(\text{meso-bpp})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ et $[\text{Ni}(\text{meso-bpp})(\text{L-Phe})(\text{H}_2\text{O})]^+$ sont les espèces majoritairement présentes en solution. Au delà de ce pH et jusqu'au pH 11.71, l'intensité des bandes DC augmente et on note l'absence de la bande fine attribuée au complexe $[\text{Ni}(\text{meso-bpp})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$, on peut donc penser que sa concentration diminue et devient négligeable ($\text{pK}_a = 9.94$) et que celle du complexe ternaire augmente. Dès la valeur

de pH 11.03, on observe l'apparition d'une bande d'absorption à 462nm, celle-ci est attribuée au complexe carré plan $[\text{Ni}(\text{meso-bpp})\text{OH}]^+$ qui se forme au détriment du complexe hétéroleptique. La formation de ce complexe dès le pH 11.96 devient prédominante, elle se caractérise par une diminution de l'intensité des bandes DC et de celle des bandes du visible attribuées au complexe hétéroleptique et par l'augmentation de l'intensité de la bande qui le caractérise.

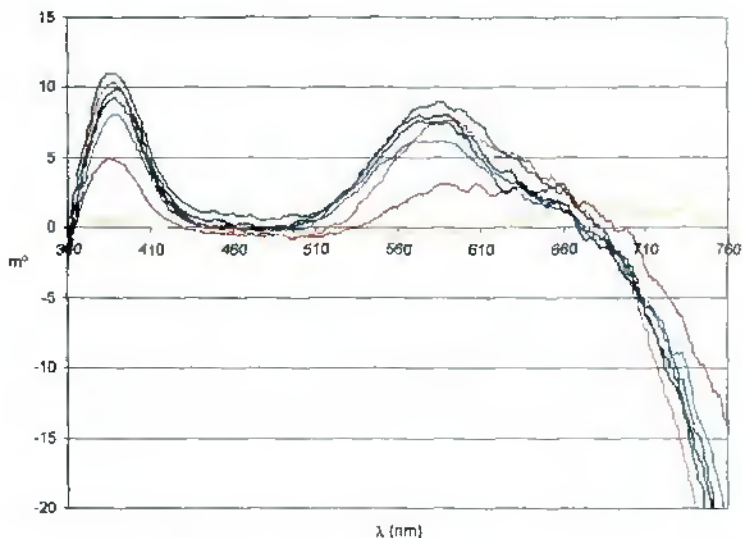


Fig 2-33 : Spectres DC du mélange équimolaire Ni^{2+} : meso-bpp : L-Phe, en fonction du pH. Couleur du graphe: pH, ocre : 5.85, rouge : 7.00, orange : 11.03, vert : 11.71, noir : 11.96, bleu foncé : 12.12, bleu ciel.

Ces données spectrales mettent en évidence la coordination bidentate du L-Phe au complexe $[\text{Ni}(\text{meso-bpp})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ qui conduit au complexe hétéroleptique octaédrique $[\text{Ni}(\text{meso-bpp})(\text{L-Phe})(\text{H}_2\text{O})]^+$ dont la formation est limitée par celle du complexe carré plan $[\text{Ni}(\text{meso-bpp})\text{OH}]^+$.



Une évolution similaire des spectres d'absorption UV-Visibles des mélanges Ni^{2+} : meso-bpp : aa avec aa correspondant à l'His, le Ser et l'histamine, en fonction du pH, a pu être observée, seul le pH où apparaît la bande d'absorption du complexe carré plan $[Ni(\text{meso-bpp})OH]^{+}$ varie en fonction de la stabilité du complexe ternaire. Ces spectres permettent également d'attribuer aux complexes hétéroleptiques de ces acides α -aminés une configuration octaédrique.

2.2.1.5.4 Conclusion.

Cette étude a permis de mettre en évidence que la formation des complexes hétéroleptiques $[Ni(\text{bpp})(aa)(H_2O)_n]^{m+}$ ($n = 0$ ou 1) est lente et que par conséquent le tracé de la courbe de titrage des mélanges équimolaires Ni^{2+} : (S,S)-bpp : aa nécessite la réalisation d'une série d'échantillons comme nous l'avons décrit précédemment.

Elle a également mis en relief la structure octaédrique des complexes ternaires.

Il est possible de penser que la coordination tridentate des o-hbaa mise en évidence par ce travail pour les complexes $[Ni(\text{meso-bpp})(o-hbaa)]$ sera également celle observée pour les complexes $[Ni((S,S)\text{-bpp})(o-hbaa)]$, la basicité du meso-bpp et du (S,S)-bpp étant peu différente et l'encombrement créé par le (S,S)-bpp pouvant être moins important.

2.2.1.6 Etude des systèmes ternaires Ni^{2+} : (S,S)-bpp : o-hbaa = 1 : 1 : 1

2.2.1.6.1 Intérêt de l'étude

Nous avons démontré précédemment que le système Ni^{2+} : bpp pourrait conduire à une amplification asymétrique notable au cours d'une réaction, car la stéréosélectivité positive de formation des complexes $[Ni(\text{bpp})_2]^{2+}$ est très élevée ($S = 98$).

Dans l'objectif de déterminer si le complexe $[Ni((S,S)\text{-bpp})(H_2O)_3]^{2+}$ a la capacité de créer une reconnaissance chirale d'un ester d'acide α -aminé, nous avons choisi d'étudier les complexes $[Ni((S,S)\text{-bpp})(L\text{-aa})(H_2O)_n]^{m+}$ et $[Ni((S,S)\text{-bpp})(L\text{-aa})(H_2O)_n]^{n+}$ et de déterminer leur constante de formation. Une stéréosélectivité de l'hydrolyse des esters des acides α -aminés sera envisageable si ces constantes diffèrent.

Nous avons choisi d'étudier en particulier les complexes hétéroleptiques des o-hbaa. L'étude précédente accorde à ces ligands une coordination tridentate qui conduit à une stabilisation des complexes ternaires plus élevée que celle observée pour les ligands bidentates. Si on postule que la géométrie de l'état de transition est proche de celle du complexe $[\text{Ni}((\text{S,S})\text{-bpp})(\text{aa})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$, on peut alors penser que la cinétique de l'hydrolyse des esters o-hbaa en présence du complexe $[\text{Ni}((\text{S,S})\text{-bpp})(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$ sera plus rapide que celle que l'on pourrait observer pour un ester bidentate : ceci reste vrai tant que les mécanismes de l'hydrolyse des acides α -aminés bidentates et tridentates sont les mêmes. Le résultat de cette étude permettra également de déterminer les conditions optimales pour une stéréosélectivité de l'hydrolyse des esters d'acides α -aminés.

2.2.1.6.2 Détermination des constantes globales de formation des complexes hétéroleptiques $[\text{Ni}((\text{S,S})\text{-bpp})\text{o-hbaa}]$

Le calcul de ces constantes s'effectue selon la méthode proposée à partir de l'étude des complexes ternaires du $[\text{Ni}(\text{meso-bpp})(\text{aa})(\text{H}_2\text{O})_n]^{n+}$ ($n = 0$ ou 1).

Le lissage de la partie de la courbe de titrage permettant le calcul de la constante de formation du complexe hétéroleptique $[\text{Ni}((\text{S,S})\text{-bpp})(\text{L-o-hbala})]$ est représenté ci-contre (fig.2.34, p84). Ce lissage est effectué à l'aide d'un programme réalisé par K. Bernauer.

Les différentes valeurs des constantes globales de formation ainsi que les valeurs de stéréosélectivité sont indiquées dans le tableau suivant (tableau 2-18).

La stéréosélectivité S est égale à $\beta([\text{Ni}((\text{S,S})\text{-bpp})(\text{L-o-hbaa})]) / \beta([\text{Ni}((\text{S,S})\text{-bpp})(\text{D-o-hbaa})])$.

$$\beta = \{[\text{Ni}((\text{S,S})\text{-bpp})(\text{aa})(\text{H}_2\text{O})_n]^{n+} / ([\text{Ni}^{2+}] \cdot [(\text{S,S})\text{-bpp}] \cdot [\text{aa}])$$

Tableau 2-18 : Constantes globales de formation des complexes $[\text{Ni}((\text{S,S})\text{-bpp})(\text{o-hbaa})]$, $\mu = 0.1$ et $t = 25^\circ\text{C}$. (valeurs moyennes)

o-hbaa	$K_f([\text{Ni}((\text{S,S})\text{-bpp})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+})$	$\beta([\text{Ni}((\text{S,S})\text{-bpp})(\text{o-hbaa})])$	S
L-o-hbAla	$2.13 \cdot 10^{11}$	$2.9 \cdot 10^{19}$	2.19
D-o-hbAla	$2.13 \cdot 10^{11}$	$1.32 \cdot 10^{19}$	
L-o-hbVal	$2.13 \cdot 10^{11}$	$1.27 \cdot 10^{18}$	1.42
D-o-hbVal	$2.13 \cdot 10^{11}$	$9 \cdot 10^{17}$	

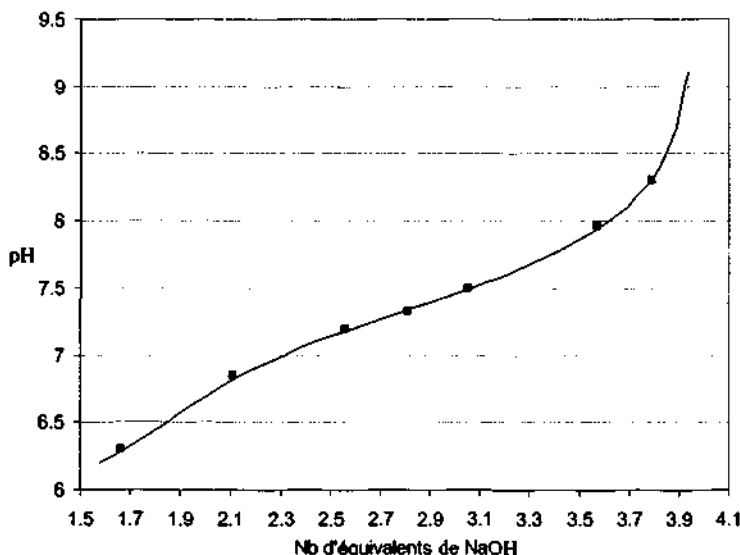


Fig.2.34 : Lissage d'une partie de la courbe de titrage du mélange équimolaire Ni^{2+} : S,S-bpp : L-o-hbAla = 1 : 1 : 1. $[Ni^{2+}] = 1.01.10^{-3}M$, $[(S,S)-bpp] = 1.00.10^{-3}M$, $[L-o-hbAla] = 9.72.10^{-4}M$, $[NaOH] = 0.01M$. $[NaOH] = 0.01M$, 1 équivalent = $1.10^{-3}M$. $K_f([Ni((S,S)-bpp)(H_2O)_3]^{2+}) = 2.13.10^{11}$, $\beta([Ni((S,S)-bpp)(L-o-hbAla)]) = 2.9.10^{18}$

Les valeurs des constantes globales de formation des complexes $[Ni((S,S)-bpp)(o-hbaa)]$ sont plus élevées que celles déterminées pour le complexe $[Ni(meso-bpp)(o-hbaa)]$. Cette différence qui est environ égale à un facteur 2 peut être expliquée par la différence de stabilité des complexes $[Ni(meso-bpp)(H_2O)_3]^{2+}$ et $[Ni((S,S)-bpp)(H_2O)_3]^{2+}$, le rapport de leur constantes de formation est environ égale à 2.

Contrairement à ce que nous pouvions attendre la stéréosélectivité de formation des complexes ternaires de l'o-hbVal est plus faible que celle des complexes ternaires de l'o-hbAla. L'augmentation de l'encombrement peut avoir deux effets, le premier est d'augmenter la reconnaissance chirale, l'autre est d'entraîner une diminution de l'affinité entre le complexe $[Ni((S,S)-bpp)]^{2+}$ et le ligand ce qui peut alors se traduire par une diminution de la constante de formation et par des liaisons métal-atome de coordination plus importantes, qui permettent de limiter les gênes stériques mais aussi la reconnaissance chirale. Pour les complexes de $[Ni((S,S)-bpp)(o-hbVal)]$ on peut penser que

l'encombrement de l'isopropyle plus important que celle du méthyle de o-hbAla se manifeste par le second effet.

On notera également que la stéréosélectivité de formation des complexes $[\text{Ni}((S,S)\text{-bpp})(o\text{-hbAla})]$ est inversée par rapport à celle des complexes $[\text{Cu}((S,S)\text{-bpp})(o\text{-hbAla})]$: ici la coordination de l'énantiomère de configuration L est favorisée. Cette inversion est en relation avec le changement du mode de coordination de l'o-hbAla : une coordination tridentate favorise l'énantiomère de configuration L (fig.2.35), une coordination bidentate, permettant une superposition des cycles aromatiques des deux ligands (S,S)-bpp et o-hbAla, favorise l'énantiomère de configuration D. La stéréosélectivité est donc ici contrôlée par la géométrie privilégiée du cation métallique.



Fig 2.35 : Représentation schématique des complexes $[\text{Ni}((S,S)\text{-bpy})(D\text{-aa})(\text{H}_2\text{O})]^+$ (I) et $[\text{Ni}((S,S)\text{-bpy})(L\text{-aa})(\text{H}_2\text{O})]^+$ (II)

2.2.1.6.3 Conclusion

Une stéréosélectivité de l'hydrolyse des esters de l'o-hbAla est donc envisageable en présence du complexe $[\text{Ni}((S,S)\text{-bpy})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$. Selon les courbes de titrage (fig 2.36), la stéréosélectivité pourra être maximale pour un pH compris entre 7 et 8.5. Pour l'étude de la cinétique, on choisira un pH proche de 7.25 pour éviter une catalyse secondaire basique par OH^- et une formation importante du complexe $[\text{Ni}((S,S)\text{-bpy})(o\text{-hbAla})]$ qui diminuerait l'effet de catalyse.

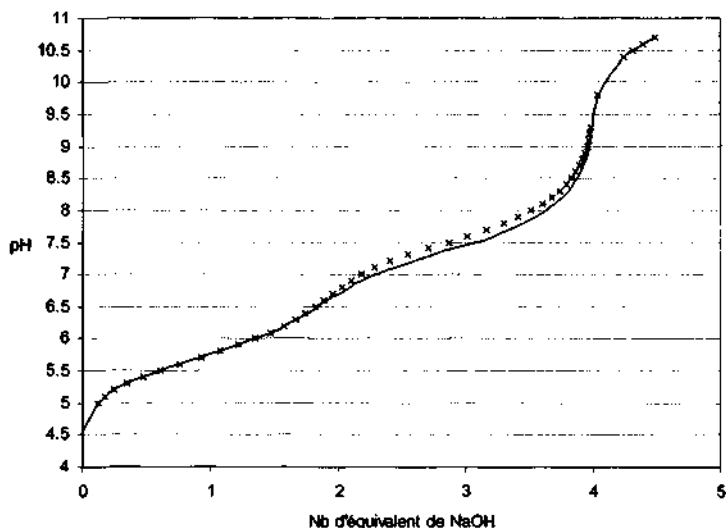


Fig.2-36 : Courbes de titrage des mélanges équimolaires Ni^{2+} : (S,S)-bpp : L-o-hbAla (-) et Ni^{2+} : (S,S)-bpp : D-o-hbAla (x) ($[\text{Ni}^{2+}] = 1.10^{-3}\text{M}$), $[\text{NaOH}] = 0.01\text{M}$, concentration correspondant à 1 équivalent = 1.10^{-3}M

2.3 AMPLIFICATION ASYMETRIQUE DANS LA REACTION D'HYDROLYSE DES ESTERS METHYLIQUES DES ACIDES α -AMINES.

2.3.1 ETUDE CINETIQUE DE LA REACTION.

L'étude cinétique de la réaction, comme nous l'avons déjà souligné dans l'introduction, a deux objectifs, le premier est de vérifier que le système M/ligand auxiliaire choisi entraîne la stéréosélectivité de la réaction, le second est de vérifier que le complexe $[M(L)]$ entraîne une accélération ou une catalyse de la réaction. L'effet d'amplification asymétrique sera d'autant plus important que l'accélération sera élevée.

L'étude de la cinétique de l'hydrolyse des esters méthyliques de certains acides α -aminés (Ala, Val) en absence et en présence du complexe $\text{rac-}[\text{Cu}(\text{bpp})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ montre que celui-ci entraîne qu'une très faible accélération de l'hydrolyse. Ce fait signifie que l'énergie d'activation nécessaire pour atteindre l'état de transition $\text{rac-}[\text{Cu}(\text{bpp})\text{EMaa}]^{2+,*}$ est peu différent de celle de l'état de transition de l'hydrolyse non catalysée.

On peut penser que les complexes $[\text{Ni}((\text{S,S})\text{-bpp})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ permettront une accélération plus importante, si on fait toujours l'hypothèse que la géométrie de l'état de transition $[\text{Ni}((\text{S,S})\text{-bpp})\text{EMaa}]^{n+,*}$ ($n = 2$ ou 1) sera proche de celle des complexes $[\text{Ni}((\text{S,S})\text{-bpp})(\text{aa})(\text{H}_2\text{O})_n]^{n+}$ ($n = 0$ ou 1) qui sont plus stables que les complexes $[\text{Cu}((\text{S,S})\text{-bpp})\text{aa}]^{n+}$ ($n = 0$ ou 1).

L'étude cinétique de l'hydrolyse des esters d'acides aminés et en particulier ceux des α -hbaa en absence et en présence du complexe $[\text{Ni}((\text{S,S})\text{-bpp})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ ainsi que les tests d'amplification asymétrique n'ont put-être effectués durant ce travail par manque de temps.

3. PARTIE EXPERIMENTALE

3.1 GENERALITES

3.1.1 PRODUITS UTILISES

H₂cda : Trans-1,2-diaminocyclohexane-N,N,N',N'-tetraacetic.monohydrate.

99%, Aldrich.

Sephadex SP-25, QAE SP-25 : Amersham Pharmacia Biotech.

K-hphtalate, L-tartrate, HClO₄ à 70%, NaHCO₃, Na₂CO₃, H₃BO₃, KNO₃, CuSO₄.6H₂O : puriss p.a, Fluka.

Acides α-aminés, chlorhydrates des esters méthyliques des acides α-aminés, Pd/C : puriss, Fluka.

Salicylaldéhyde, N-benzyl diméthylamine, Ni(CH₃CO₂)₂.4H₂O, Pd(CH₃CO₂)₂ : purum, Fluka.

CNBH₃Na : pract, Fluka.

CCM: Alugram Sil G/UV 254, épaisseur: 0.25mm, gel de silice 60 avec indicateur de fluorescence, Macherey-Nagel (λ=254nm).

HCl (0.1M), NaOH (0.1M) : Titrisol , Zn(CH₃CO₂)₂.2H₂O: puriss: Merck.

CH₂Cl₂, éthanol: solvants techniques distillés une fois.

Méthanol et éther anhydres : solvants techniques traités selon les méthodes habituelles de laboratoire.

Solvants deutérés(CD₃OD, D₂O, CDCl₃) : Cambridge Isotope Laboratories.

3.1.1 APPAREILS UTILISES

Méthode d'analyse	Appareil utilisé
Titrages acido-basiques	Station : Potentiograph E536; 655 DOSIMAT : METROHM
Spectrophotométrie	CARY 1E: VARIAN
Spectropolarimétrie	Spectropolarimeter JASCO-500
Polarimétrie	Polarimeter 241 : PERKIN ELMER
RMN	Avance 400 MHz BRUCKER
IR	FT-IR spectrometer 1720X
Mesure de pH	713 pH meter : METROHM.

3.1.3 PREPARATION DES SOLUTIONS

Toutes les solutions sont préparées à partir d'eau bidistillée et dégazée.

Les titrages nécessitant l'adjonction de faibles volumes de titrant (<5ml) sont réalisés à l'aide de la station de titrage citée à la page précédente.

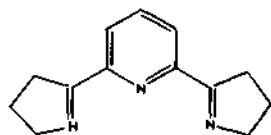
Les concentrations exactes des solutions de NaOH préparées au laboratoire sont déterminées par titrage de masses précises de KHphtalate.

Les échantillons sont préparés dans des tubes hermétiques SOVIREL de 10ml.

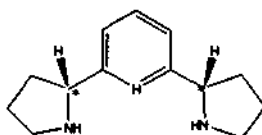
3.2 SYNTHÈSE DES LIGANDS

3.2.1 PREPARATION DU PERCHLORATE DIHYDROGENO-BIS-(PYRROLIDIN-2-YL)-2,6-PYRIDINE (H₂bpp)(ClO₄)₂

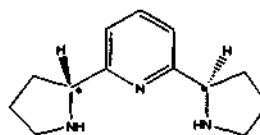
3.2.1.1 Réduction du bis(dihydro-3,4-pyrrol-2H-yl-5)-2,6-pyridine (bdpp) et préparation du complexe [Cu(bpp)H₂O](ClO₄)₂ à partir du mélange des diastéréoisomères méso ((R,S)-bpb) et racémique du bpb ((R,R)-bpb : (S,S)-bpb).



bdpp



meso-bpb (R,S-bpb)



racémique-bpb (R,R-bpb)

La synthèse du bdpp est effectuée selon le mode opératoire décrit par F.Gretillat⁷² (fig.2-17 p43). La réduction du bdpp a été effectuée de la manière suivante :

Dans un ballon d'un litre, 2.54g du produit brut ($1.19 \cdot 10^{-2}$ mole) sont dissous dans 500ml d'éthanol. Sous flux d'azote, 3 équivalents de NaCNBH₃ ($3.58 \cdot 10^{-2}$ mole, m = 2.21g) sont additionnés. Le mélange est ensuite porté à une valeur de pH inférieure à 4 par ajout de HCl concentré, il se forme alors un précipité blanc. Le milieu est ensuite maintenu quatre heures sous agitation à température ambiante et son évolution est suivie par RMN ¹H (protons aromatiques).

RMN ^1H du bdpp (200MHz ; CDCl_3 ; ppm) : 2.04(q,4H) ; 3.15 (t,4H) ; 4.14(t,4H) ; 7.80(t,1H) ; 8.13 (d, 2H).

RMN ^1H du bpp (200MHz ; CDCl_3 ; ppm) : 1.74(m,2H) ; 1.85(q,4H) ; 2.20(m,2H) ; 2.60(s,2H) ; 3.00 (m,2H) ; 3.22(m,2H) ; 4.22(t,2H) ; 7.17(d, 2H) ; 7.58(t,1H).

Dès l'absence du bdpp , le milieu est dilué par ajout de 100ml d'eau et le pH est porté à une valeur supérieure à 12 par addition de NaOH : les fonctions amines du bpp sont totalement déprotonnées.

Le bpp est alors récupéré par extraction au CH_2Cl_2 (Vol : 150mlx3). Les phases organiques (CH_2Cl_2 et EtOH) sont regroupées et lavées par de l'eau saturée en NaCl (Vol : 100mlx3) et séchées sur MgSO_4 anhydre.

Après filtration , le solvant est évaporé et le résidu est séché à la pompe à palettes.

Le brut de bpp obtenu (2.03g ; $9.67 \cdot 10^{-3}$ mol) est dilué dans 500 ml d'eau et 300 ml de CuSO_4 à $0.05 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ sont ajoutés (1.55 équivalent), le tout est ajusté à pH 12 avec une solution de NaOH. Lors de cet ajout la solution devient immédiatement bleu foncé, cette couleur est caractéristique de la formation du complexe plan carré $[\text{Cu}(\text{bpp})\text{OH}]^+$. L'excès de Cu^{2+} précipite sous la forme de $\text{Cu}(\text{OH})_2$.

Le milieu est maintenu une nuit sous agitation à température ambiante et est ensuite filtré sur célite. Le pH du filtrat est abaissé en dessous de 6.3 par du HClO_4 à 10%, l'aqua-complexe est alors majoritairement présent en solution ($\text{pK}_{\text{a}(\text{meso})} = 8.29$; $\text{pK}_{\text{a}(\text{rac})} = 8.49$)⁸³.

La concentration est ensuite déterminée par spectrophotométrie ($\epsilon_{630\text{nm}} = 134$)⁸³.

Nombre de moles de $[\text{Cu}(\text{bpp})\text{H}_2\text{O}]^{2+} = 5.15 \cdot 10^{-3}$; Rendement = 53%, par rapport au bpp brut.

Cette solution est ensuite passée sur une colonne (h = 125cm ; $\varnothing = 7$ cm) contenant la phase cationique SP-25 chargée en Na^+ , le complexe cationique $[\text{Cu}(\text{bpp})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$ se fixe sur la résine. La colonne est ensuite lavée avec deux litres d'eau déminéralisée : cette étape permet d'éliminer les sous-produits anioniques et neutres.

Le complexe est élué par une solution de tampon carbonate ($[\text{NaHCO}_3] = [\text{Na}_2\text{CO}_3] = 0,2\text{M}$; pH = 10,30), il se forme alors le complexe hétéroleptique neutre $[\text{Cu}(\text{bpp})\text{CO}_3]$ (cf. p44-53). L'éluat récupéré est porté à pH 4.50 par du HClO_4 à 10% et dégazé dans l'objectif d'éliminer le dihydrogénocarbonate ($\text{pK}_{\text{a}1} = 6.40$). La concentration de la solution est à nouveau déterminée par spectrophotométrie.

Nb de moles de $[\text{Cu}(\text{bpp})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$: $4.95 \cdot 10^{-3}$; Rendement de la purification = 96%;
Rendement global : 41%, par rapport au bdp.

Le mélange de $\text{rac}-[\text{Cu}(\text{bpp})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$ et $[\text{Cu}(\text{meso-bpp})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$ peuvent être isolés sous la forme de perchlorates en concentrant la solution.

3.2.1.2 Dédoublement des diastéréoisomères $[\text{Cu}(\text{meso-bpp})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$ et $\text{rac}-[\text{Cu}(\text{bpp})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$.

Une solution contenant le mélange des diastéréoisomères ($2 \cdot 10^{-3}$ M ; 200ml) ; 0.200g de $[\text{Cu}(\text{bpp})\text{H}_2\text{O}](\text{ClO}_4)_2$; pH = 5-6 est passée lentement sur une colonne ($h = 60\text{cm}$; $\varnothing = 4.8$ cm) contenant une phase cationique SP-25 chargée en Na^+ . Pour que la séparation soit effective, le complexe doit se déposer de façon régulière sur environ 0.5m de hauteur. La solution est pour cette raison fortement diluée et le débit de l'écoulement est lent.

La phase est ensuite rincée par 500ml d'eau déminéralisée.

Les différents complexes sont alors déplacés par une solution de tampon carbonate ($[\text{NaHCO}_3] = [\text{Na}_2\text{CO}_3] = 0.02\text{M}$; pH = 9.75). La concentration du tampon correspond à la plus grande efficacité de dédoublement (voir p54). Au fur et à mesure de l'élution la bande s'élargit pour se diviser en 2 parties suffisamment distantes pour être séparées. En une journée, on récupère dans l'ordre chronologique le mélange racémique, une fraction intermédiaire et le complexe méso. Ces différentes fractions sont acidifiées à environ 4.5 unités de pH par HClO_4 à 10% et dégazées, pour éliminer le CO_2 .

Après vérification du pH (pH ≤ 6.30) : l'aqua complexe est alors majoritairement présent, la concentration des fractions est déterminée par spectrophotométrie.

Pourcentage en nombre de mole de meso : 43.3 %

Pourcentage en nombre de mole de racémique : 56.7%

Pourcentage en nombre de mole de la fraction intermédiaire : infime.

Rendement : 54%.

Par la suite, les séparations peuvent être effectuées sur des quantités nettement plus importantes ($2 \cdot 10^{-3}$ M ; 2.10 litres ; 2.09g), il faut alors utiliser une colonne plus conséquente ($h = 114\text{cm}$; $\varnothing = 6\text{cm}$), la largeur de la bande de dépôt s'étale sur 2 ou 3 cm et le temps nécessaire à l'élution est de 3 à 4 jours. Pour ces quantités le rendement est plus important : 93.5% .

3.2.1.3 Résolution du mélange racémique des énantiomères $[\text{Cu}((S,S)\text{-bpp})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$ et $[\text{Cu}((R,R)\text{-bpp})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$.

Une solution de $\text{Rac-}[\text{Cu}(\text{bpp})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$ fortement diluée (0.940g de complexe dans 6 litres d'eau déminéralisée) est passée lentement sur une colonne ($h = 20\text{cm}$; $\varnothing = 6\text{cm}$) remplie d'une phase cationique SP-25 chargée en Na^+ . Il est important que la solution soit fortement diluée dans le cas de la présence d'autres électrolytes 1 : 1 comme par exemple NaCl ou NaClO_4 , afin de favoriser la fixation du cation bivalent sur le support. Une bande fine et régulière doit être obtenue.

La phase cationique est ensuite rincée par 1 litre d'eau déminéralisée et les complexes sont élués par une solution tampon de L-tartrate ($\text{pH} = 5$; 0.05M). Au fur et à mesure de l'éluion la bande bleue s'élargit pour se diviser en deux parties suffisamment distantes pour être séparées. Cette éluion doit être rapide pour éviter l'étalement des bandes et la substitution du bpp par le tartrate. La séparation des énantiomères est basée sur la formation de sels diastéréoisomères et, selon nos observations, sur la formation sélective de complexes hétéroleptiques $[\text{Cu}(\text{bpp})\text{L-tartrate}]^{n+}$ ($n = 1$ ou 0). Après 2 heures, 3 fractions sont récupérées. La première est enrichie en $(-)-[\text{Cu}((S,S)\text{-bpp})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$, la seconde est une fraction intermédiaire, la dernière est enrichie en $(+)-[\text{Cu}((R,R)\text{-bpp})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$.

Afin d'éliminer le tartrate ces fractions sont remises sur une colonne remplie de phase cationique SP-25 chargée en Na^+ . Le tartrate anionique restant est éliminé par rinçage de la résine avec de l'eau déminéralisée. Les complexes sont ensuite déplacés par une solution de tampon carbonate ($\text{pH} = 9.75$; 0.2M). Les éluats récupérés sont acidifiés jusqu'à 4.5 unités pH par du HClO_4 à 10%, dégazés, et leur pureté optique est déterminée par spectropolarométrie ($\Delta\epsilon_{690\text{nm}} = -1 \text{ m}^{\circ} \cdot \text{l} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) pour $(+)-[\text{Cu}((R,R)\text{-bpp})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$.

N° de la fraction	Pureté optique(%)	Masse(g)
1	90	0.304
2 ou fraction intermédiaire	59	0.269
3	91	0.224

Rendement : 84.8%

Lorsque les fractions obtenues ne sont pas optiquement pures ($0.90 \leq PO < 1$) elles sont recristallisées dans de l'eau déminéralisée : les cristaux obtenus sont alors enrichis en énantiomère le plus abondant. La différence de solubilité entre le complexe optiquement pur et son mélange racémique s'explique par l'existence d'interactions diastéréomériques entre les énantiomères.

Exemple :

Pureté optique initiale d'une solution enrichie en $(-)-[Cu((S,S)\text{-bpp})H_2O]^{2+}$: 90 %

Pureté optique des eaux mères : 86 %

Pureté optique des cristaux : 100 %

Pour les fractions de pureté optique inférieure à 0.90 un nouveau dédoublement, avec une solution tampon L-tartrate, est effectué.

Exemple: masse initiale de $(-)-[Cu((S,S)\text{-bpp})H_2O]^{2+}$ de PO égale à 0.70 : 0.510g

N° de la fraction	Pureté optique(%)	Masse(mg)
1	100	73.23
intermédiaire	69	99.15
2	97	303.64

Rendement : 93.3%.

$$\text{Pureté optique} = \% \text{ ee} = \frac{R-S}{R+S} \times 100$$

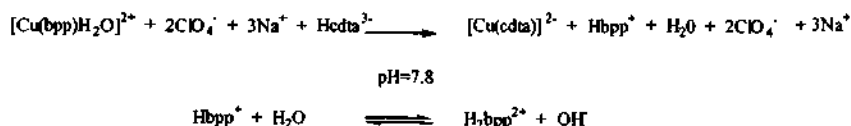
3.2.1.4 Récupération du ligand bpp sous la forme $H_2\text{bpp}(\text{ClO}_4)_2$.

A une solution de $[Cu(\text{bpp})H_2O](\text{ClO}_4)_2$ (2.95g ; 5.92 mmol ; 4 litres d'eau déminéralisée) 1.5 équivalent de $H_4\text{cdta}$ sont ajoutés (3.23g, 8.88 mmol). Le pH de ce mélange hétérogène est porté à 7.8 par ajout de NaOH. Ce pH permet d'obtenir simultanément des concentrations maximales de $H_2\text{bpp}^{2+}$ et de Hcdta^{3-} . La solution devient au fur et à mesure de l'ajout de NaOH homogène et bleu turquoise. Cette couleur est caractéristique de la formation du complexe anionique $[Cu(\text{cdta})]^{2-}$ ($\log K_f = 21.92$; 25°C ; $\mu = 0.1 \text{ mol}^{-1}$).

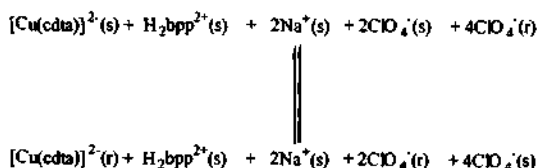
Cette solution est maintenue une nuit sous agitation à température ambiante. La substitution complète du ligand bpp par le Hcdta^{3-} peut être vérifiée par spectrophotométrie UV-Visible (tableau 3-1) ou dichroïsme circulaire lorsque le complexe initial est chiral.

Tableau 3-1 : description d'absorption des spectres des complexes $[\text{Cu}(\text{bpp})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$ et $[\text{Cu}(\text{cdta})]^{2-}$.

Complexe	pH	$\lambda_{\text{max}}(\text{UV-visible})$ (nm)
$[\text{Cu}(\text{bpp})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$	8.02	623
$[\text{Cu}(\text{cdta})]^{2-}$	7.99	721

Equations :

Après avoir vérifié la valeur du pH (7.80), la solution est ensuite éluée sur une colonne remplie de la phase anionique QAE SP-25, chargée en ClO_4^- . La résine devient alors bleue turquoise : le complexe anionique $[\text{Cu}(\text{cdta})]^{2-}$ se substitue à l'anion ClO_4^- . La colonne est rincée par 500 ml d'eau déminéralisée. L'éluat et les eaux de rinçage sont rassemblés et le pH de l'ensemble abaissé à environ 4.5 par ajout de HClO_4 à 10%. Après l'évaporation d'un maximum d'eau, le $\text{H}_2\text{bpp}(\text{ClO}_4)_2$ précipite, il est alors filtré lavé et recristallisé dans de l'eau déminéralisée.

Equation

r: résine; s: solution

Masse de $\text{H}_2\text{bpp}(\text{ClO}_4)_2$ obtenue : 1.54g

Rendement : 62% (les rendements varient de 40 à 70%)

RMN ^1H de $\text{H}_2\text{bpp}^{2+}$ (D_2O ; ppm)

δ ^1H (ppm)	Signal	J(Hz)	Proton(s)
1.95-2.13	m		CH_2 (3,11) + 1H CH_2 (2,12) (6H)
2.45-2.53	m		1H CH_2 (2,12) (2H)
3.38-3.53	m		CH_2 (1,3) (4H)
4.86	t	7.90	CH (4,10) (1H)
7.39	d	7.83	CH_a (7) (1H)
7.86	t	7.82	CH_b (6,8) (1H)

RMN ^{13}C de $\text{H}_2\text{bpp}^{2+}$ (D_2O ; ppm):

δ ^{13}C (ppm)	23.84	31.97	46.28	62.66	122.46	140.04	154.38
carbone	CH_2 (2,12)	CH_2 (3,11)	CH_2 (1,13)	CH (4,10)	CH_{ar} (6,8)	CH_{ar} (7)	C_{ar} (5,9)

DEPT de $\text{H}_2\text{bpp}^{2+}$

δ ^{13}C (ppm)	23.84	31.97	46.28	62.66	122.46	140.04
carbone	CH_2 (2,12)	CH_2 (3,11)	CH_2 (1,13)	CH (4,10)	CH_{ar} (6,8)	CH_{ar} (7)
Signe du signal	-	-	-	+	+	+

Coefficient de rotation spécifique de (-)- (S,S)- $\text{H}_2\text{bpp}^{2+}$

$$[\alpha]_D^{20} = -29.2 (2.46 \cdot 10^{-2} \text{ mol.l}^{-1}, \text{H}_2\text{O}).$$

Analyse élémentaire.

	Pourcentages calculés	Pourcentages trouvés
(S,S)- $\text{H}_2\text{bpp}(\text{ClO}_4)_2$	C:37.33; H:5.06; N: 10.05	C:36.31; H:5.03; N: 9.85

3.2.2 PREPARATION DES N-(ORTHO)-HYDROXYBENZYL D'ACIDES α -AMINÉS (O-HBAA)

Leur synthèse est réalisée selon le mode opératoire décrit par J.H.Ristma⁸².

Dans un réacteur d'hydrogénation, $3.3.10^{-2}$ mole de l'acide α -aminé considéré sont dissoutes dans un volume minimum d'eau auxquelles sont ajoutés 4,5 équivalents de benzyldiméthylamine (22.3ml, $14.8.10^{-2}$ mole) et 2 équivalents de salicyaldéhyde (6.9ml , $6.6.10^{-2}$ mole) dilués dans 200ml de méthanol. Après refroidissement du mélange, 2 g de Pd/C (40%) actif sont ajoutés prudemment.

Le milieu est maintenu sept heures sous H_2 à 3.8 bars. L'(ortho)-hydroxybenzyl de l'acide α -aminé précipite au cours de la réaction. Après dissolution du produit dans un minimum d'eau, le milieu est filtré sur célite. Il est ensuite neutralisé par ajout de HCl et laissé une nuit à température ambiante : il se forme un précipité blanc cotonneux. Ce précipité est filtré et lavé avec de l'eau et redissous par ajout de NaOH. La solution obtenue est décolorée par addition de charbon actif et filtrée sur célite, le filtrat est neutralisé par adjonction de HCl. Le précipité qui se forme est ensuite filtré et lavé avec de l'eau, puis séché dans un dessiccateur sur H_2SO_4 concentré.

Les rendements varient entre 50 et 70% selon l'acide α -aminé mis en jeu.

L'N-(ortho)-hydroxybenzyl de l'acide α -aminé est ensuite recristallisé dans un mélange eau/méthanol (o-hbAl : $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH} : 1/1$, 125 ml par g ; o-hbVal : $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH} : 1/3.33$; 30ml d'eau par g).

Rendement moyen de recristallisation : 69%.

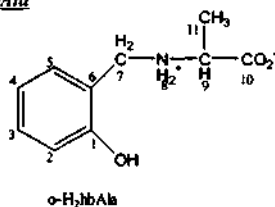
Les énantiomères des dérivés N-(ortho)-hydroxybenzyle de l'alanine, de la valine et le dérivé N-(ortho)-hydroxybenzyle de la L-phénylalanine sont ainsi obtenus.

Une alternative à cette synthèse est décrite par S.Narasimhan et ses collaborateurs¹⁰⁵ ou encore F.Jursik et R.D.Archer¹⁰⁶ qui effectuent la réduction de l'imine par NaBH_4 .

Pouvoir rotatoire spécifique

Les valeurs expérimentales de $[\alpha]_D^{20^\circ C}$ pour les o-H₂hbAla sont différentes de celles déterminées par le calcul de J.H.Ristma⁸².

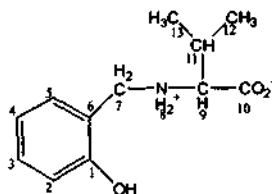
o-H ₂ hb _{aa}	Concentration (g/100ml; HCl 1/1.v/v)	$[\alpha]_D^{20^\circ C}$ experimental	$[\alpha]_D^{20^\circ C}$ (J.H.R-1974)	PO
L-o-H ₂ hbAla	1.030	-20.0	-17.2	100
D-o-H ₂ hbAla	0,985	+19.2	-17.2	96
L-o-H ₂ hbVal	1.030	-19.3	-----	100
D-o-H ₂ hbVal	0,994	+19.3	-----	100

Spectres RMN(DCl à 5%)
Spectres RMN¹H du l'-o-H₂hbAla


$\delta^1\text{H}$ (ppm)	Signal	J(Hz)	Proton(s)
0.807	d	7.261	CH ₃ (11)
3.298	q	7.256	CH(9)
3.384	d	13.09	1 proton de CH ₂ (7)
		système AB	
3.488	d	13.08	1 proton de CH ₂ (7)
		système AB	
6.151-6.188	m		Haro:CH(2,5)
6.532-6.569	m		Haro:CH(3,4)

Spectre RMN¹³C du l'-o-H₂hbAla

$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	14.33	45.47	54.67	115.53	116.77	120.55	131.58	131.85	155	171.68
carbone	CH ₃ (11)	CH ₂ (7)	CH(9)	C _{arom} (2)	C _{arom} (6)	C _{arom} (4)	C _{arom} (3)	C _{arom} (5)	C _{arom} (1)	CO ₂ (10)

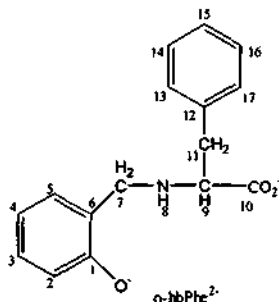
Spectres RMN¹H du l'-o-H₂hbValo-H₂hbVal

$\delta^1\text{H}$ (ppm)	Signal	J(Hz)	Proton(s)
0.178	d	6.96	CH ₃ (12 ou 13)
0.226	d	7.02	CH ₃ (12 ou 13)
1.524-1.569	m		CH(11)
3.000	d	4.07	CH (9)
3.495	d	13.27	CH ₂ (7)
3.542	d	13.27	
6.140-6.188	m		H _{ar} : CH(2); CH(5)
6.507-6.577	m		H _{ar} : CH(3); CH(4)

Spectre RMN¹³C du l'-o-H₂hbVal

$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	16.61	17.63	29.00	46.68	63.86
carbone	CH ₃ (12)	CH ₃ (13)	CH(11)	CH ₂ (7)	CH(9)

$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	116.08	120.60	131.73	132.18	155.16	171.07
carbone	CH _{ar} (6)	CH _{ar} (4)	CH _{ar} (3)	CH _{ar} (5)	C _{ar} (1)	CO ₂

Spectre RMN (NaOD 40% dilué dans D₂O)Spectre RMN ¹H du L-o-hbPhe⁻

δ ¹ H (ppm)	Signal	J(Hz)	Proton(s)
2.729 2.762	dd	$J_1=13.29$ système AB $J_2=7.94$	1H du CH ₂ (11)
2.797 2.830	dd	$J_1=13.30$ système AB $J_2=5.96$	1H du CH ₂ (11)
3.257 3.276	dd	$J_1=7.91$ $J_2=5.98$	CH(9)
3.355	d	13.46 système AB	1 proton de CH ₂ (7)
3.506	d	13.44 système AB	1 proton de CH ₂ (7)
6.390	td	$J_1=7.30$ $J_2=1.24$	1Haro:CH(4)
6.45	dd	$J_1=7.28$ $J_2=1.12$	Haro:CH(2)
6.90	d	$J=7.34$	CH(13-17)
7.117-7.149	m		Haro:CH(3,5,15)
7.187-7.226	m		Haro:CH(14,16)

Spectre RMN ^{13}C du L-o-hbPhe.

$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	39.48	47.10	69.66	114.20	119.17	126.87	128.35	128.75
carbone	$\text{CH}_2(11)$	$\text{CH}_2(7)$	$\text{CH}(9)$	$\text{CH}(4)$	$\text{CH}(2)$	$\text{CH}_{\text{ar}}(15)$	$\text{CH}_{\text{ar}}(6)$	$\text{CH}_{\text{ar}}(3)$

$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	128.75	128.85	129.00	129.65	138.55	164.94	181.93
carbone	$\text{CH}_{\text{ar}}(3)$	$\text{CH}_{\text{ar}}(13,17)$	$\text{CH}_{\text{ar}}(5)$	$\text{CH}_{\text{ar}}(14,16)$	$\text{C}_{\text{ar}}(12)$	Caro(1)	CO_2^-

Analyse élémentaire.

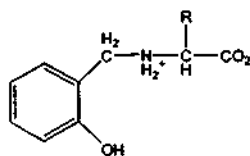
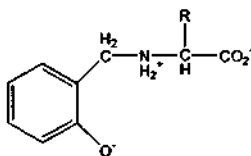
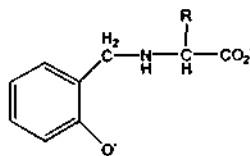
Acide α -aminé	Pourcentages calculés	Pourcentages trouvés
L-o-hbAla	C :61.53 ; H :6.71 ; N :7.17	C :61.61 ; H :6.93 ; N :7.11
D-o-hbAla		C :61.50 ; H :6.90 ; N :7.11
L-o-hbVal	C :64.55 ; H :7.67 ; N :6.27	C :64.80 ; H :7.89 ; N :6.04
D-o-hbVal		C :65.00 ; H :7.92 ; N :6.06
L-o-hbPhe	C :70.80 ; H :6.31 ; N :5.16	C :70.08 ; H :6.42 ; N :5.03

Spectre de Masse(EI+)

Acide α -aminé	m/z
o-hbAla	195
o-hbVal	224

Spectres UV

Pour chaque *o*-hbaa, les spectres UV des trois espèces acido-basiques suivantes ont été déterminés (utilisation des énantiomères de configuration L).

*o*-H₂hbaa*o*-Hhbbaa⁻*o*-hbaa²⁻*o*-hbAla

Forme acido-basique	ϵ_{292nm} (l.mol ⁻¹ .cm ⁻¹)	ϵ_{275nm} (l.mol ⁻¹ .cm ⁻¹)	ϵ_{239nm} (l.mol ⁻¹ .cm ⁻¹)
<i>o</i> -H ₂ hbAla	-----	2215	-----
<i>o</i> -HhbAla ⁻	2181	-----	4567
<i>o</i> -hbAla ²⁻	3506	-----	7459

o-hbVal

Forme acido-basique	ϵ_{292nm} (l.mol ⁻¹ .cm ⁻¹)	ϵ_{275nm} (l.mol ⁻¹ .cm ⁻¹)	ϵ_{246nm} (l.mol ⁻¹ .cm ⁻¹)
<i>o</i> -H ₂ hbVal	-----	2075	-----
<i>o</i> -HhbVal ⁻	2106	-----	2504
<i>o</i> -hbVal ²⁻	3607	-----	3707

Attribution des bandes : Phénol : $\lambda=275nm$; transition $\pi \rightarrow \pi^*$, bande B

Phénolate : $\lambda=292nm$; transition $\pi \rightarrow \pi^*$, bande B

$\lambda=246nm$; transition $\pi \rightarrow \pi^*$, bande E

Spectres de dichroïsme circulaire

Les spectres DC des *o*-hbaa sont peu précis: les valeurs des $\Delta\epsilon$ sont très faibles, ceci est attribué à l'éloignement du centre stéréogénique du chromophore.

3.2.3 SYNTHÈSE DES ESTERS MÉTHYLIQUES DES N-(ORTHO)-HYDROXYBENZYL D'ACIDES α -AMINÉS (EM-O-HBAA).

Le mode opératoire suivi est similaire au précédent. En milieu basique, les esters méthyliques d'acides α -aminés forment une imine avec la salicylaldehyde qui est ensuite réduite par hydrogénation.

Les quantités molaires utilisées sont les mêmes que celles engagées pour la synthèse des o-hbaa. Cependant pour la synthèse de l'ester méthylique du L-o-hbAla, pour éviter la formation de l'ester méthylique du bis(o-hb)Ala, un équivalent de salicylaldehyde doit être utilisé.

Les réactions sont effectuées dans du méthanol anhydre. Le temps d'hydrogénation est réduit à une heure et la masse de catalyseur à 0.8g.

L'évolution du milieu réactionnel est suivi par CCM (Hexane/Acétate d'éthyl) : 6/4,

Rf : Salicylaldehyde : 0.52, Ester méthylique du L-o-hbAla : 0.44, Ester méthylique du L-o-hbVal : 0.53, Ester méthylique du L-bis(o-hb)Ala : 0.53).

Après hydrogénation, le milieu est filtré sur célite, puis évaporé. Une huile jaune est alors obtenue. Les esters méthyliques des o-hbaa sont purifiés par chromatographie sur colonne de silice. Le produit brut est déposé sous forme de fine poudre obtenue par adjonction de silice (pour 3g du mélange brut-silice : m = 90g de silice; h = 48cm; \varnothing = 18mm). La séparation des produits est effectuée grâce à un gradient d'élution: Hexane/ CH_2Cl_2 : de 3/1 à 1/2. Les produits sont alors obtenus sous forme d'huile incolore.

Rendements : 70% pour l'ester méthylique du L-o-hbAla.

32% pour l'ester méthylique du L-o-hbVal.

Les esters sont conservés sous la forme de chlorhydrates qui sont synthétisés selon le mode opératoire suivant.

Dans un ballon tricol, surmonté d'un piège au HCl et d'un réfrigérant muni d'un tube rempli de CaCl_2 , les esters méthyliques des o-hbaa sont dilués dans du méthanol anhydre. On fait alors buller, avec précaution, du HCl gazeux, jusqu'à l'acidité de la solution. Le milieu est ensuite refroidi à température ambiante et le méthanol est évaporé à sec. Pour éliminer l'excès de HCl, du méthanol est de nouveau additionné et évaporé, ceci est effectué trois fois de suite. Il se forme alors un solide blanc qui est repris dans l'éther anhydre. Ce solide est recristallisé dans un mélange méthanol-éther.

Rendement : 83 % pour le chlorhydrate de l'ester méthylique du L-o-hbAla.

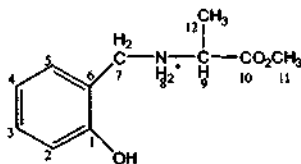
Le chlorhydrate de l'ester méthylique du L-o-hbVal n'a pas été obtenu.

Analyse élémentaire de l'ester méthylique du L-o-hbAla.HCl :

	Pourcentages calculés	Pourcentages trouvés
EML-o-hbAla.HCl	C: 53.77; H: 6.56; N: 5.70	C: 53.80; H: 6.64; N: 5.61

Spectres RMN

Spectre RMN¹H de l'ester méthylique du L-o-hbAla.HCl (solvant : CD₃OD)



EM, o-H₃hbAla⁺

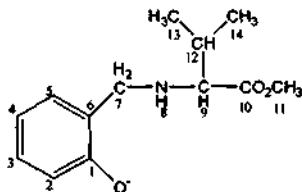
$\delta^1\text{H}$ (ppm)	signal	J(Hz)	Proton(s)
1.619	d	7.229	CH ₃ (11)
3.854	s		CH ₃ (12)
4.11	q	7.214	CH(9)
4.275	d	12.93 système AB	1 proton de CH ₂ (7)
4.319	d	12.93 système AB	1 proton de CH ₂ (7)
6.900-6.952	m		Haro:CH(2) et CH(5)
7.289-7.364	m		Haro:CH(4) et CH(3)

Spectre RMN¹³C de l'ester méthylique du L-o-hbAla.HCl (solvant : CD₃OD)

$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	14.25	45.60	52.78	55.09	115.53	117.03	120.55	131.51	131.85	156.7	169.9
carbone	CH ₃ (12)	CH ₂ (7)	CH ₃ (11)	CH(9)	C _{aro} (2)	C _{aro} (6)	C _{aro} (4)	C _{aro} (3)	C _{aro} (5)	C _{aro} (1)	CO ₂

Coefficient de rotation spécifique du chlorohydrate de l'ester méthylique du L-o-hbAla :

$$[\alpha]_D^{20} = -18 \text{ (1g/100ml ; MeOH)}$$

Spectre RMN¹H de l'Esther méthylique du L-o-hbVal (CDCl₃)

EM,o-hbVal'

$\delta^1\text{H}$ (ppm)	signal	J(Hz)	Proton(s)
0.973-1.023	dd	$J_1=10.90; J_2=6.80$	CH ₃ (11-12)
2.043-2.124	m		CH (10)
3.200	d	5.40	CH(8)
3.760	d	13.57 système AB	1 proton de CH ₂ (7)
4.080	d	13.57 système AB	1 proton de CH ₂ (7)
6.810	t	7.28	Haro: CH(4)
6.910	d	8.03	Haro: CH(5)
7.000	d	7.04	Haro: CH(2)
7.210	t	7.39	Haro: CH(3)

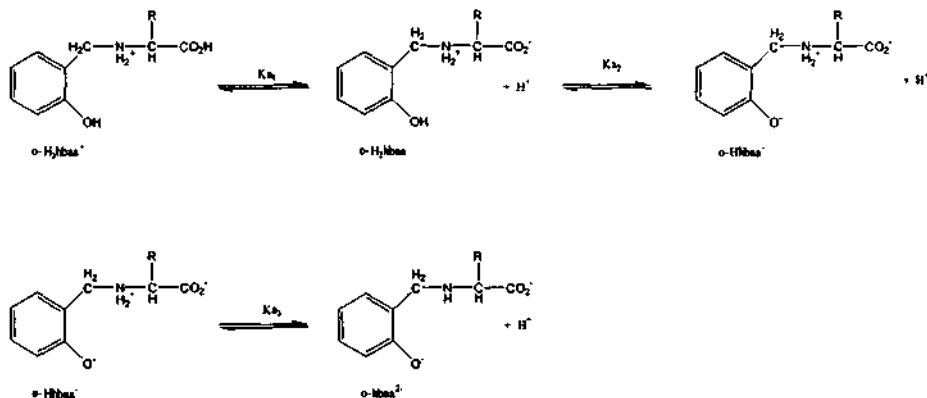
Spectre RMN¹³C de l'ester méthylique du L-o-hbVal (CDCl₃)

$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	18.09	19.55	29.99	49.14	53.62	64.78
carbone	CH ₃ (13,14)	CH(13,14)	CH(12)	CH ₂ (7)	CH ₃ (11)	CH(9)

$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	115.96	117.59	120.85	132.11	132.18	156.40	168.00
carbone	CH _{ar} (2)	C _{ar} (6)	CH _{ar} (4)	CH _{ar} (3)	CH _{ar} (5)	C _{ar} (1)	CO ₂

3.3 DETERMINATION DES PKA DES O-HBAA.

Les o-hbaa présentent quatre formes acido-basiques dont les domaines d'existence en milieu aqueux sont régis par trois constantes d'acidité K_{a1} , K_{a2} et K_{a3} .



La déprotonation de l'espèce o-H₃baa⁺ est généralement masquée par le titrage du HCl en excès et sa concentration est le plus souvent négligeable dans la zone de pH où les systèmes sont étudiés. Aussi la valeur du pK_{a1} des acides α-aminés n'est pas déterminée.

J.H.Ristma a évalué pour l' o-hbAla un pK_{a1} de 2.11 ($\mu = 0.1(\text{KCl})$; $t = 25^\circ\text{C}$). Pour l' o-hbVal, le pK_{a1} est considéré similaire, car il ne diffère de l' o-hbAla que par le radical alkyle de l'acide α-aminé qui a peu d'influence sur l'acidité de la fonction carboxylique.

Le pK_{a2} de l' o-hbAla et de l' o-hbVal est déterminé par titrage acido-basique d'une solution de concentration égale à 1.10^{-3}M .

Dans une cellule thermostatée à 25°C les quantités de réactif citées ci-dessous sont additionnées et le volume total de la solution est amené à 60 ml par ajout d'un volume exact d'eau bidistillée et dégazée (50ml). Le milieu est ensuite placé sous atmosphère inerte par barbotage de N₂ et titré par adjonction d'une solution de NaOH de concentration d'environ 0.15 M. Le titrage s'effectue sous flux de N₂.

Les o-hbaa sont introduits par pesée d'une masse exacte.

Tableau 3-2 : Détermination du pK_{a2} , préparation de la solution titrée.

Réactif	Concentration de la sol. mère (mol.l ⁻¹)	Vol. prélevé (ml)	Concentration de la solution titrée (mol.l ⁻¹)
o-hbaa	-----	-----	0.001
HCl	0.025	4	0.0025
KNO ₃	1	6	0.1

Les constantes d'acidité K_{a3} ont été obtenues par le suivi de la variation des spectres UV en fonction du pH.

Dans cet objectif, une vingtaine d'échantillons contenant un nombre croissant d'équivalents en NaOH par rapport à l'acide α -aminé (de 0 à 56), ont été préparés.

Le volume total de chaque échantillon a été maintenu à 5ml.

Leur composition est détaillée dans le tableau 3-3 .

Tableau 3-3 : Détermination du pK_{a3} , préparation des échantillons.

Réactif	Concentration de la sol. mère (mol.l ⁻¹)	Vol. prélevé (ml)	Concentration de l'échantillon (mol.l ⁻¹)
o-hbaa	$6.67 \cdot 10^{-4}$	1.5	$2 \cdot 10^{-4}$
KNO ₃	1	0.5	0.100
HCl	$2.5 \cdot 10^{-3}$	0.5	$2.5 \cdot 10^{-4}$
Eau bidistillée ou/et NaOH	de $5 \cdot 10^{-4}$ à $2.25 \cdot 10^{-2}$	de 0 à 2.5 Vol. total :2.5	de 0 à $1.125 \cdot 10^{-2}$

Les échantillons ont été maintenus 24H à 25°C avant la lecture de leur pH et la réalisation des spectres UV.

3.4 DETERMINATION DES CONSTANTES DE FORMATION DES DIASTEREOISOMERES [Cu(MESO-BPP)(CO₃)] ET RAC-[Cu(BPP)CO₃].

Les constantes de formation des complexes carbonates sont calculées à partir de l'exploitation des spectres d'absorption dans le domaine du visible.

Pour cela, des séries de cinq à huit échantillons de volume total constant (6ml) sont préparées. Les échantillons contiennent une concentration fixe du complexe meso (ou du mélange racémique des complexes chiraux), et une concentration croissante en tampon carbonate ($[Na_2CO_3] = [NaHCO_3]$).

Le pH de chaque échantillon est ajusté à 9.74 par ajout de très faibles volumes de NaOH concentré, de façon à négliger la dilution. Ce pH correspond au pKa du tampon carbonate pour une force ionique de 0.7.

La solution la plus concentrée en tampon correspond à une formation pratiquement quantitative du complexe [Cu(bpp)CO₃]. Elle se vérifie par la stabilisation du spectre d'absorption.

La force ionique est maintenue à 0.70 par les espèces du tampon carbonate et par adjonction de KNO₃.

La préparation et la composition précise des échantillons sont décrites dans les tableaux 3-4 et 3-5.

Tableau 3-4 : Concentration des solutions mères et volumes prélevés

Réactif	[Cu(bpp)H ₂ O] ²⁺	KNO ₃	KNO ₃	Tampon carbonate [Na ₂ CO ₃]=[NaHCO ₃]	Tampon carbonate [Na ₂ CO ₃]=[NaHCO ₃]	Tampon carbonate [Na ₂ CO ₃]=[NaHCO ₃]
Concentration théorique de la solution mère(mol.l ⁻¹)	1.10 ⁻²	1	0.2	0.300	0.120	0.060
Volume de la solution mère(ml)	1.5	de 1.8 à 4.2	de 0 à 0.5	de 2 à 0	de 0.5 à 0	de 0.5 à 0.25

Tableau 3-5 : Concentration des échantillons.

Réactif	$[\text{Cu}(\text{bpp})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$	KNO_3	$\text{Na}_2\text{CO}_3 + \text{NaHCO}_3$
Concentration expérimentale des échantillons pour le complexe meso (mol.l^{-1})	$2.41.10^{-3}$	de 0.300 à 0.700	de 0.200 à 5.10^{-3}
Concentration expérimentale des échantillons pour le complexe racémique (mol.l^{-1})	$2.48.10^{-3}$	de 0.500 à 0.700	de 0.100 à 5.10^{-3}

Les concentrations des solutions mères de $[\text{Cu}(\text{bpp})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$ sont vérifiées par spectrophotométrie UV-Visible ($\epsilon_{624\text{nm}} = 134 \text{ cm}^{-1}.\text{mol}^{-1}.$)

Les échantillons sont maintenus 24h à 25°C avant la mesure du pH et des spectres UV-Visibles (800-400 nm). La stabilité est vérifiée 24h plus tard par mesure des spectres et comparaison avec ceux obtenus initialement.

Des cellules de 2 cm de trajet optique sont utilisées.

Les calculs sont effectués à partir des valeurs de l'absorbance au λ_{max} , des spectres des complexes carbonates, hydroxy et de l'aqua-complexe.

Tableau 3-6 : λ_{max} et $\epsilon(\lambda_{\text{max}})$ des complexes aqua, hydroxy et carbonato.

complexe	λ_{max} (nm)	ϵ ($\text{l.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$)	μ
$[\text{Cu}(\text{bpp})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$	624	132	0.7
$[\text{Cu}(\text{bpp})\text{OH}]^+$	624	114	0.7
$[\text{Cu}(\text{meso-bpp})\text{CO}_3]$	636	150	0.7
$\text{rac-}[\text{Cu}(\text{bpp})\text{CO}_3]$	636	150	0.7

3.5 SYNTHÈSE DES COMPLEXES HOMOLEPTIQUES $[\text{M}(\text{II})(\text{SEMICORRINE})_2]$

Dans un flacon hermétique, 10 mg de (S,S)-1a ($3.44.10^{-5}$ mole, 1a : fig.2-1 p17) (ou du mélange racémique) sont ajoutés à 0.5 équivalent de l'acétate du cation métallique . L'ensemble est dissous dans du méthanol anhydre. Des cristaux se forment lentement à température ambiante.

Ils sont directement analysés en RX et ensuite récupérés et lavés avec de l'éther.

Analyse cristallographique par rayons X: se référer à la 1^{ère} annexe p 132 et 133.

Spectre de masse (ESI ; m/Z ; abondance relative)

[Ni((S,S)-1a) ₂]+[Ni((R,R)-1a) ₂] + Na ⁺ (M+23)	661.5 ⁵⁸ Ni(1.00) 663.1 ⁶⁰ Ni(0.46)
[Pd((S,S)-1a) ₂] + Na ⁺ (M+23)	707.3 ¹⁰⁴ Pd(0.30) 708.3 ¹⁰⁵ Pd(0.72) 709.2 ¹⁰⁶ Pd(1.00) 711.1 ¹⁰⁸ Pd(0.84) 713.1 ¹⁰⁹ Pd(0.40)
[Zn((S,S)-1a) ₂] + Na ⁺ (M+23)	667.5 ⁶⁴ Zn(1.00) 669.3 ⁶⁶ Zn(0.65) 670.3 ⁶⁷ Zn(0.28) 671.2 ⁶⁸ Zn(0.45) 673.2 ⁷⁰ Zn(0.03)

Spectre IR (pastille de KBr ; cm⁻¹) :

(S,S)-1a	
Fonction	λ(cm ⁻¹) (mode, Intensité)
C-H ; N-H	3300-2800 (v, f)
CN (nitrile, conjuguée)	2193.5 (v, F)
CO (ester)	1734 (v, F)
C=N (conjuguée)	1607 (v, F)
C=C (conjuguée)	1558 (v, F)
C-H; CH ₃ ; CH ₂ -C =	1460-1440-1420 (σ, m)

[Ni((S,S)-1a) ₂],[Ni((R,R)-1a) ₂],CH ₃ OH	
Fonction	λ(cm ⁻¹) (mode, Intensité)
O-H	3564-3494 (v, m)
C-H	2955 (v, m)
CN (nitrile, conjuguée)	2183 (v, F)
CO (ester)	1733 (v, F)
CO (ester, liée au métal)	1688 (v, F)
C=C (conjuguée)	1586 (v, F)
C-H; CH ₃ ; CH ₂ -C =	1509-1445 (σ, F)

[Pd((S,S)-1a) ₂]	
Fonction	$\lambda(\text{cm}^{-1})(\text{mode, Intensité})$
C-H	2957 (v, m)
CN (nitrile, conjuguée)	2190 (v, F)
CO (ester)	1733 (v, F)
C=C (conjuguée)	1580 (v, F)
C-H; CH ₃ ; CH ₂ -C =	1485-1454 (σ , F)

[Zn((S,S)-1a) ₂]	
Fonction	$\lambda(\text{cm}^{-1})(\text{mode, Intensité})$
C-H	2956 (v, m)
CN (nitrile, conjuguée)	2187 (v, F)
CO (ester)	1742 (v, F)
C=C (conjuguée)	1576 (v, F)
C-H; CH ₃ ; CH ₂ -C =	1496-1445 (σ , F)

Point de fusion: tous les produits se dégradent à $190 \pm 5^\circ\text{C}$.

Spectres UV-Vis (nm) :

Complexe	λ_{max} (nm)	ϵ ($\text{l}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)
[Ni((S,S)-1a) ₂]	619	49.4
[Pd((S,S)-1a) ₂]	477	556

CCM(AcOEt/Hexane:2/1):

Complexe	Rf
[Ni((S,S)-1a)(R,R)-1a]	0.23
[Pd((S,S)-1a) ₂]	Décomposition ; tâche le plus intense : 0.13
[Zn((S,S)-1a) ₂]	0.22

Analyse élémentaire:

Complexe	Pourcentages calculés	Pourcentages trouvés
$[Ni((S,S)-1a)_2] + [Ni((R,R)-1a)_2]$ + CH_3OH	C: 51.88; H: 5.40; N: 12.52	C:51.50;H:5.23; N:12.52
$[Pd((S,S)-1a)_2]$	C: 48.95; H: 4.70; N: 12.23	C:48.95;H:4.70; N:11.55
$[Zn((S,S)-1a)_2]$	C:52.06; H:4.99; N: 13.01	C:52.05;H:5.03; N:12.90

3.6 DETERMINATION DE LA STERÉOSÉLECTIVITÉ DE FORMATION DES COMPLEXES HOMOLEPTIQUES $[M(II)(SEMICORRINE)_2]$

3.6.1 PAR DICHROÏSME CIRCULAIRE

La stéréosélectivité de formation des complexes homoleptiques $[M(1a)_2]$ ($M : Co^{2+}, Cu^{2+}, Ni^{2+}, Pd^{2+}$) et $[M(1b)_2]$ ($M : Co^{2+}, Cu^{2+}, 1a$ et $1b$: cf. fig.2-1 p17) est déterminée par des mesures de dichroïsme circulaire. La stéréosélectivité S est égale à $K_{meso} / 2K_{rac}$. Cette méthode mise au point par K.Bernauer et ses collaborateurs est basée sur la variation continue des rapports des deux ligands énantiomères, la concentration totale des ligands étant constante⁶². Selon leurs résultats, les rapports $[L]/[M]$ et $[(S,S)-L]/[(R,R)-L]$ sont réciproquement maintenus entre 7 et 15 et entre 3 et 5.

Pour l'étude des bis complexes de Ni(II) et Pd(II), deux équivalents d'acétate de sodium sont ajoutés par mole d'ion métallique. Cette adjonction permet de neutraliser les protons libérés lors de la coordination des semicorrines.

Les concentrations des cations métalliques et la longueur du trajet optique sont choisies selon le $\Delta\epsilon$ de chaque complexe (tableau 3-7). Les solutions sont préparées dans du méthanol anhydre et sous flux d'azote lorsque nécessaire. Elles sont maintenues 24h à 25°C et leur spectre de dichroïsme circulaire est enregistré.

Les calculs sont effectués à partir de la valeur du signal DC au λ_{max} .

Tableau 3-7: Conditions de mesures.

M(II)	semicorrine	Sel	λ_{max}^* (nm)	$\Delta\epsilon^*$ ($m^{\circ}.cm^{-1}.l.mol^{-1}$)	l (cm)	[M(II)] ($mol.l^{-1}$)	[L]/[M]
Ni(II)	1a	Ni(CH ₃ CO ₂) ₂	717.0	-0.32	2	$2.8.10^{-3}$	15.4
Pd(II)	1a	Pd(CH ₃ CO ₂) ₂	498.0	+1.82	2	$8.2.10^{-4}$	7.0
Cu(II)	1a	Cu(Cl) ₂	466.4	+13.20	1	1.10^{-4}	10
Cu(II)	1b	Cu(Cl) ₂	470.0	+15.15	1	2.10^{-4}	10
Co(II)	1a	Co(NO ₃) ₂	468.0	+1.87	1	9.10^{-4}	10
Co(II)	1b	Co(NO ₃) ₂	469.0	+1.64	1	9.10^{-4}	10

*) complexe optiquement pur [M((S,S)-L)₂]

Description des spectres DC :

Complexe	λ (nm) ($\Delta\epsilon, m^{\circ}.cm^{-1}.l.mol^{-1}$)
[Ni((S,S)-1a) ₂]	798.5(0); 717(-0.32); 523(-0.012); 500(-0.04)
[Pd((S,S)-1a) ₂]	619.5(0); 498(+1.82); 443.5 (0)
[Co((S,S)-1a) ₂]	513(0); 468(+1.87); 438(0); 389 (-2.68); 361(0)
[Co((S,S)-1b) ₂]	546.5(0); 469(+1.64); 439(0); 391(-2.43); 360(0)
[Cu((S,S)-1a) ₂]	600(0); 466(+13.20); 357(0)
[Cu((S,S)-1b) ₂]	600(0); 470(+15.15); 357(0)

3.6.2 DÉTERMINATION DE LA STÉRÉOSÉLECTIVITÉ DE FORMATION DES COMPLEXES Zn(1a)₂ PAR RMN ¹H

Une masse globale de 10mg de 1a ($3.44.10^{-5}$ mole) est additionnée à 0.5 équivalent de Zn(CH₃CO₂)₂ anhydre ($3.16mg, 1.72.10^{-5}$ mole) et l'ensemble est dissous dans du CD₃OD. Pour l'étude du complexe optiquement pur il est nécessaire de chauffer la solution pour que la réaction soit totale, après refroidissement le surnageant est analysé en RMN ¹H.

Description des spectres RMN ¹H (CD₃OD : ppm) :Semiorcine ester méthylique (1a) :

$\delta^1\text{H}$ (ppm)	signal	J(Hz)	Proton(s)
2.07-2.15	m		CH ₂ (2,8)
2.34-2.44	m		CH ₂ (2,8)
2.84-2.99	m		CH ₂ (3,7)
3.76	s		CO ₂ CH ₃
4.73-4.75	dd	J ₁ =8.76Hz; J ₂ =5.81Hz	CH (1,9)

Zn²⁺ + 2 eq de (S,S)-1a :

$\delta^1\text{H}$ (ppm)	signal	J(Hz)	Proton(s)
2.01-2.17	m		CH ₂ (2,8)
2.25-2.33	m		CH ₂ (2,8)
2.90-2.99	m		CH ₂ (3,7)
3.06-3.13	m		CH ₂ (3,7)
3.56	s		CO ₂ CH ₃
4.58	t	J=7.74Hz	CH (1,9)

Zn²⁺ + 1eq de (S,S)-1a + 1eq de (R,R)-1b :

$\delta^1\text{H}$ (ppm)	signal	J(Hz)	Proton(s)
1.97-2.08	m		CH ₂ (2,8)
2.10-2.17	m		CH ₂ (2,8)
2.25-2.37	m		CH ₂ (2,8)
2.87-3.13	m		CH ₂ (3,7)
3.56	s		CO ₂ CH ₃
3.67	s		CO ₂ CH ₃
4.58	t	J=7.75Hz	CH (1,9)
4.62-4.64	dd	J ₁ =8.64Hz; J ₂ =6.19Hz	CH (1,9)

Méthode de calcul de la stéréosélectivité.

Le rapport des intensités des pics de même déplacement chimique, à la fois présents dans les spectres du mélange racémique du ligand et de l'optiquement pur, ne permet pas le calcul direct du pourcentage de complexes $[Zn((S,S)-1a)_2]$ et $[Zn((R,R)-1a)_2]$ formés lors du mélange racémique du ligand : les concentrations des solutions étant différentes.

Pour déterminer ce pourcentage, il faut calculer le rapport des intensités relatives des pics de même déplacement chimique.

Quelque soit le pic considéré, ce rapport est égal à une constante : lorsqu'il n'est dû qu'aux protons du complexe chiral (tableau 3-8).

A partir de ce rapport qui est proportionnel à la somme des concentrations des complexes chiraux, on peut déterminer la stéréosélectivité S.

Exemple : Etude des déplacements chimiques des protons $CH_2(2,8)$.

Calcul de l'intensité relative I pour le pic de déplacement chimique 3.133 ppm

$$I = \frac{\text{intensité du pic}}{\text{Somme des intensités des pics attribués aux protons } CH_2(3,7)}$$

	i 3.133ppm	i _{total}	I 3.133ppm
Optiquement pur	0.04	1.15	3.478
Mélange racémique	0.05	6.54	0.765

Le pourcentage de complexes chiraux formés lors du mélange racémique du ligand est égal à A défini ci-dessous.

$$A = \frac{I_{3.133 \text{ PPM, M\u00c9LANGE RAC\u00c9MIQUE}}}{I_{3.133 \text{ PPM, OPTIQUEMENT PUR}}} \times 100$$

Et la stéréosélectivité S s'obtient en calculant le rapport suivant :

$$S = \frac{100-A}{A} = \frac{\beta_{\text{meso}}}{2\beta_{\text{rac}}}$$

Tableau 3-8 : Calcul de la stéréosélectivité

[Zn((S,S)-1a) ₂]			[Zn((S,S)-1a)(R,R)-1a)] [Zn((S,S)-1a)] + [Zn((R,R)-1a) ₂]			% de complexes chiraux
δ(ppm)	i	I(%)	δ(ppm)	i	I(%)	
3.1332	0.04	3.478	3.1337	0.05	0.765	21.98
3.1239	0.05	4.348	3.1243	0.06	0.917	21.10
3.1112	0.05	4.348	3.1116	0.06	0.917	21.10
3.1091	0.06	5.217	3.1096	0.06	0.917	17.58
3.0980	0.05	4.348	3.0983	0.06	0.917	21.10
3.0904	0.08	6.957	3.0908	0.09	1.376	19.78
3.0810	0.09	7.826	3.0814	0.10	1.529	19.54
3.0791	0.08	6.957	3.0796	0.10	1.529	21.98
			3.0686	0.10	1.529	
3.0662	0.09	7.826	3.0667	0.11	1.682	21.49
3.0568	0.08	6.957	3.0566	0.23	3.517	50.55
			3.0423	0.17	2.599	
			3.0407	0.17	2.599	
			3.0347	0.17	2.599	
			3.0329	0.18	2.752	
			3.0153	0.40	6.116	
			2.9994	0.42	6.422	
			2.9978	0.41	6.269	
2.9869	0.07	6.087	2.9900	0.46	7.034	115.55
			2.9758	0.39	5.963	
2.9660	0.16	13.913	2.966	0.21	3.211	23.08
			2.9573	0.38	5.810	
2.9435	0.11	9.565	2.9404	0.47	7.187	75.13
			2.9349	0.45	6.881	
2.9213	0.09	7.826	2.9169	0.47	7.187	91.83
2.9000	0.05	4.348	2.8987	0.20	3.058	70.34
			2.8973	0.19	2.905	
			2.8920	0.20	3.058	
			2.8753	0.18	2.752	
total	1.15	100	total	6.54	100	

Pourcentage moyen de complexes chiraux formés à partir du mélange racémique de ligand : 20.9

$$\text{Stéréosélectivité} = \frac{\beta_{\text{meso}}}{2\beta_{\text{rac}}} = 3.7 \pm 0.2$$

3.7 DETERMINATION DES CONSTANTES DE FORMATION DES COMPLEXES

Les réactions de formation des complexes du Ni^{2+} étant lentes, les titrages directs ne permettent pas de déterminer les constantes d'équilibre.

Des échantillons de 5ml sont donc préparés. Leurs concentrations en cation métallique et en acide α -aminés sont constantes, seule la concentration en NaOH augmente : de 0 à 3 équivalents par rapport à l'o-hbaa. Ces échantillons sont thermostatés à 25°C et leur pH est lu 12 heures après leur préparation : l'équilibre thermodynamique est alors atteint. Celui est vérifié par la relecture du pH, 24h après leur préparation.

La préparation des échantillons et leur composition détaillée sont décrites dans le tableau 3-9

Tableau 3-9 : préparation des échantillons.

Réactif	Concentration de la solution mère (mol.l ⁻¹)	Volume de la solution mère (ml)	Concentration de l'échantillon (mol.l ⁻¹)
Ni(ClO ₄) ₂ .6H ₂ O	0.01	0.5	1.10 ⁻³ (M/L : 1/1)
Ni(ClO ₄) ₂ .6H ₂ O	0.005	0.5	5.10 ⁻⁴ (M/L : 1/2)
o-hbaa	0.0025	2	1.10 ⁻³
+ HCl	0.006		2.4.10 ⁻³
KNO ₃	1	0.5	0.1
NaOH	0.025	0.5	2.5.10 ⁻³
Eau bidistillée dégazée ou NaOH	de 2.5.10 ⁻³ à 1.10 ⁻²	de 0.25 à 1.5 Vol. total : 1.5	3.5.10 ⁻⁴ à 3.1.10 ⁻³

Les solutions mères de Ni^{2+} sont préparées à partir d'une solution de Ni(ClO₄)₂.6H₂O d'environ 0.05M dont la concentration est précisée par titrage complexométrique.

Les concentrations des solutions mères des acides α -aminés et de HCl, après filtration, sont déterminées par titrage acido-basique (vol titré: 20 ml, titrant [NaOH] = 0.100M).

Il est nécessaire d'ajouter du HCl lors de la préparation des solutions mères des o-hbaa car sous leur forme zwitterionique, ils sont très peu solubles (nb. d'équivalents de HCl: 2.4).

La simulation des courbes a été effectuée à l'aide d'un programme basic.

3.8 DETERMINATION DES CONSTANTES DE FORMATION DES COMPLEXES TERNAIRES [Cu(bpp)(AA)]ⁿ⁺ (n = 1 POUR LES ACIDES α -AMINÉS NATURELS ; n = 0 POUR LES O-HBAA).

3.8.1 PAR DICHROÏSME CIRCULAIRE (DC).

La méthode de calcul est basée sur l'exploitation de spectres DC d'échantillons dont la concentration en acide aminé augmente et celle du complexe $[\text{Cu}((S,S)\text{-bpp})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$ reste constante. De même, la force ionique et le pH sont fixés réciproquement à 0.5 et 10.

Le dernier échantillon réalisé correspond à la stabilisation des spectres DC dans le domaine du visible : la formation du complexe ternaire à partir du complexe initial est alors totale.

A partir du spectre de chaque échantillon, le calcul de la constante de formation, K_f , s'effectue à l'aide de la valeur du signal DC (m^0) au λ_{max} du dernier spectre qui correspond à la formation totale du complexe ternaire.

La composition exacte des échantillons est décrite dans le tableau 3-10.

Volume total de chaque échantillon : 5ml

Tableau 3-10 : Préparation des échantillons

Réactif	Concentration de la solution mère (mol.l ⁻¹)	μ de la solution mère (mol.l ⁻¹) ⁽¹⁾	Volume de la solution mère (ml)	Concentration de l'échantillon (mol.l ⁻¹)
AA	$2 \cdot 10^{-2}$ et $1 \cdot 10^{-1}$	0.5	de 0.5 à 3	$1 \cdot 10^{-3}$ à $3 \cdot 10^{-2}$
$[\text{Cu}(\text{bpp})\text{H}_2\text{O}](\text{ClO}_4)_2$	$1 \cdot 10^{-2}$	0.5	1	$1 \cdot 10^{-3}$
KNO_3	0.5	0.5	de 3 à 0.5	$2.5 \cdot 10^{-2}$ à 0.15
Tampon borate (pH=10)	0.1	0.5	1	$2 \cdot 10^{-2}$

- (1) La force ionique de chaque solution mère est fixée par l'ajout d'un volume exact de KNO_3 à 1M.
- Le pH des solutions mères des acides α -aminés et de la solution du complexe $[\text{Cu}(\text{bpp})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$ est maintenu à 10.0 ± 0.1 par adjonction de NaOH avant la mise à la jauge. Le pH, après la mise à la jauge, est ensuite rectifié à 10.00 ± 0.05 si nécessaire par addition de faibles volumes de NaOH concentré.

- Le pH des échantillons est rectifié si nécessaire par adjonction de faibles volumes de NaOH. Les échantillons sont ensuite maintenus 12h à 25°C avant l'enregistrement des spectres OC et la lecture du pH. Ce dernier est vérifié 24h plus tard.
- Une cellule de 1cm est utilisée pour enregistrer les spectres DC.

3.8.2 RECUPERATION DES COMPLEXES OPTIQUEMENT PURS [Cu(bpp)H₂O]²⁺.

Le contenu des différents échantillons réalisés pour la détermination des constantes de formation des ensembles ternaires [Cu(bpp)aa]ⁿ⁺ (n = 0,1) sont rassemblés. Le pH du mélange est porté à 7 par ajout de NaOH ou de HClO₄ à 10% : les acides α-aminés, à ce pH, ne sont pas coordonnés au complexe de [Cu((S,S)-bpp)H₂O]²⁺ et se trouvent majoritairement sous leur forme zwitterionique (neutre).

Cette solution est ensuite passée sur une colonne Sephadex SP-25 chargée en Na⁺ : seul le complexe [Cu((S,S)-bpp)H₂O]²⁺ se substitue aux cations Na⁺ fixés sur l'échangeur. La résine est ensuite rincée par un litre d'eau déminéralisée pour éliminer les espèces anioniques ou neutres encore présentes. Le complexe de cuivre est alors déplacé par une solution de tampon carbonate (0.2M ; pH = 10).

Le pH de l'éluat est porté à 4,5 par adjonction de HClO₄ à 10% et dégazé pour éliminer le H₂CO₃.

L'eau est évaporée et la poudre bleu foncé restante est recristallisée dans l'eau, filtrée et lavée avec de l'eau déminéralisée. La pureté optique du sel obtenue est vérifiée par dichroïsme circulaire (synthèse du complexe: 3.2.1.3, p92).

3.9 DETERMINATION DES CONSTANTES DE FORMATION DES COMPLEXES TERNAIRES [Ni(bpp)(O-HBAA)].

3.9.1 PREPARATION DES ECHANTILLONS

Pour ce système, le titrage direct d'une solution de Ni²⁺ : bpp : o-hbaa = 1 : 1 : 1 n'est pas la méthode idéale, car la formation du complexe ternaire est lente.

Pour obtenir la courbe de titrage, des échantillons contenant un nombre croissant d'équivalents de NaOH par rapport au nombre de mole de bpp (de 0 à 6) sont préparés.

Le volume total de chaque échantillon est fixé à 5ml.

Leur composition est décrite dans le tableau 3-11

Tableau 3-11 : préparation des échantillons

Réactif	Concentration de la solution mère (mol.l ⁻¹)	Volume de la solution mère (ml)	Concentration de l'échantillon (mol.l ⁻¹)
Mélange équimolaire de Ni(ClO ₄) ₂ .6H ₂ O + H ₂ bpp(ClO ₄) ₂	0.01	0.5	0.001
o-hbaa + HCl	0.0025	2	0.001
	0.006		0.0024
KNO ₃	1	0.5	0.1
NaOH	0.01	0.5	0.001
Eau bidistillée dégazée ou NaOH	de 2.5.10 ⁻³ à 2.10 ⁻²	de 0.25 à 1.5 Vol. total : 1.5	1.25.10 ⁻⁴ à 6.10 ⁻³

Les échantillons sont maintenus 24h à 25°C, avant la lecture du pH. Sa valeur est relue 24h après, pour vérifier que l'équilibre thermodynamique est initialement atteint.

La solution mère de Ni²⁺ est préparée à partir d'une solution de Ni(ClO₄)₂.6H₂O (0.05M) dont le titre est déterminé par titrage complexométrique.

Les concentrations de HCl et de l'acide α-aminé de la solution mère, après filtration, sont déterminées par titrage acido-basique (20ml ; [NaOH] = 0.1M). La concentration de la solution mère de Ni²⁺ et H₂bpp²⁺ est également précisée par titrage acido-basique, des échantillons similaires aux précédents (sans l'acide α-aminé) sont préparés.

3.9.2 SYNTHESE DU COMPLEXE TERNAIRE [Ni(MESO-BPP)(HISTAMINE)(Cl)]ClO₄.0.5CH₃OH

Dans un flacon de 10ml, des quantités équimolaires de Ni(ClO₄)₂.6H₂O (5.94mg, 2.5.10⁻⁵mol), de meso-H₂bpp(ClO₄)₂ (4.61mg, 2.5.10⁻⁵ mol) et d'histamine.2HCl (m : 10.45mg, 2.5.10⁻⁵mol) sont additionnés. Ce mélange est dissous dans un minimum de méthanol et la formation du complexe ternaire est assurée par ajout de NaOH jusqu'au pH basique.

La formation de cristaux s'effectue par une lente évaporation du solvant à température ambiante.

Ces cristaux peuvent être aussi obtenus dans l'eau.

Analyse cristallographique : se référer à l'annexe p134.

3.9.3 RECUPERATION DU (S,S)-BPP.

Le contenu des différents échantillons réalisés pour la détermination des constantes de formation des complexes ternaires $[\text{Ni}((\text{S,S})\text{-bpp})(\text{o-hbaa})]$ sont rassemblés.

Au mélange obtenu, 1.5 équivalents de H_4edta sont ajoutés et le pH est porté à une valeur supérieure à 12.2. A ce pH, le complexe anionique $[\text{Ni}(\text{edta})]^{2-}$, les o-hbaa sous leur forme anionique et le (S,S)-bpp neutre se trouvent majoritairement présents.

L'échange total du ligand peut-être vérifié par DC dans le domaine du visible.

Le (S,S)-bpp est récupéré par extraction au CH_2Cl_2 . Les phases organiques sont regroupées et lavées par de l'eau chargée en NaCl. Puis, elles sont séchées sur MgSO_4 anhydre et filtrées. Le solvant est évaporé à l'évaporateur rotatif. Le (S,S)-bpp ainsi récupéré est redissous dans de l'eau acidifiée au HClO_4 . L'eau est évaporée et le (S,S)- $\text{H}_2\text{bpp}(\text{ClO}_4)_2$ est recristallisé, séché et sa pureté optique vérifiée.

4. RESUME ET CONCLUSION

L'objectif de ce travail était de proposer un système métal-ligand auxiliaire capable d'induire une amplification asymétrique au cours de l'hydrolyse des esters d'acides α-aminés et de vérifier de manière quantitative les modèles proposés par Kagan qui permettent d'expliquer les effets non linéaires.

Nous avons choisi de créer un système métal-ligand auxiliaire (L) qui puisse induire un effet d'amplification asymétrique selon le modèle « réservoir ».

Pour atteindre cet objectif, il est impératif de connaître en détail le comportement cinétique et thermodynamique de ce système.

Après avoir choisi le ligand auxiliaire sur des critères qui permettent d'envisager que le système métal-ligand pouvait créer une stéréosélectivité de formation des complexes homoleptiques ML_2 et hétéroleptiques MLS (S : substrat), la première étape était de déterminer si le système pouvait créer un effet « réservoir » ou stocker l'énantiomère du ligand le moins abondant sous la forme catalytiquement inactive ML_2 . Pour cela le système métal-ligand auxiliaire devait présenter une stéréosélectivité de formation des complexes homoleptiques ML_2 , positive ($S = \beta_{meso} / 2\beta_{rac} > 1$).

Les premiers systèmes étudiés M^{2+} : semicorrine avec M^{2+} égal au Ni^{2+} , Zn^{2+} et Co^{2+} présentent une stéréosélectivité de formation des complexes $M(\text{semicorrine})_2$ positive et donc ils peuvent être des candidats à l'amplification asymétrique. Par contre, l'étude des systèmes du Cu^{2+} et du Pd^{2+} à montrer qu'ils favorisent les complexes homochiraux $[M((S,S)\text{-semicorrine})_2]$, $[M((R,R)\text{-semicorrine})_2]$ ($S = \beta_{meso} / 2\beta_{rac} < 1$) et que par conséquent ils ne peuvent créer d'effet réservoir. Cette première étape a également mis en évidence, sur la base d'une analyse établie sur des modèles moléculaires qui a été ensuite confirmée par une étude cristallographique de certains complexes $[M(\text{semicorrine})_2]$, que cette stéréosélectivité dépend de la géométrie du complexe et donc de la configuration du cation métallique. Une stéréosélectivité positive est créée par une géométrie tétraédrique ou octaédrique déformée et une stéréosélectivité négative est induite par une géométrie pseudo plan carrée. Lorsqu'un équilibre est possible entre la géométrie tétraédrique et plan carrée la stéréosélectivité dépend alors de l'encombrement des substituants de l'auxiliaire chiral.

Malgré la possibilité pour certains systèmes M^{2+} : semicorrine de créer un effet « réservoir », nous avons décidé de ne pas les utiliser comme éventuels catalyseurs de la

réaction hydrolyse des esters des acides α -aminés, car les semicorrines que nous avons choisies présentent des substituants esters pouvant eux-mêmes être modifiés au cours de la réaction. Toutefois les résultats obtenus par ce premier travail pourront être exploités pour l'étude de réactions au cours desquelles les fonctions esters ne sont pas modifiées, de mêmes ces résultats laissent penser que des stéréosélectivités de formation des complexes ML_2 peuvent également être obtenues avec les autres semicorrines.

Dès lors nous avons choisi de poursuivre notre étude avec les systèmes M^{2+} : bpp pour lesquels des stéréosélectivités de formation positives des complexes ML_2 avaient déjà été mises en évidence.

La synthèse du bpp a été, durant ce travail, améliorée. Le rapport rac-bpp / meso-bpp de la réduction de son intermédiaire est passé de 30% à 50% par l'utilisation du $NaCNBH_3$. Les diastéréoisomères rac-bpp et meso-bpp, après leur coordination au Cu^{2+} pour former les complexes $[Cu(bpp)H_2O]^{2+}$, ont été séparés par chromatographie sur une colonne échangeuse de cations et à l'aide d'une solution de tampon carbonate. Nous avons pu mettre en évidence par spectrophotométrie que cette séparation est possible car ils se forment dans la phase mobile des complexes carbonates $[Cu(meso-bpp)CO_3]$ et $[Cu(bpp)CO_3]$ de stabilité différente. Cette méthode a permis d'éviter la dérivation du bpp qui entraînait une étape de récupération de rendement peu élevé. Enfin, nous avons proposé une résolution chromatographique du mélange des complexes énantiomériques : rac- $[Cu(bpp)H_2O]^{2+}$, par l'agent de dédoublement L-tartrate.

La seconde étape de l'étude a pour finalité de déterminer si les systèmes qui ont présenté une stéréosélectivité positive de formation des complexes homoleptiques ML_2 , peuvent induire une reconnaissance chirale des esters des acides α -aminés. Pour cela nous avons déterminé les constantes de formation des complexes hétéroleptiques $[M((S,S)\text{-bpp})L\text{-aa}]^{n+}$ et $[M((S,S)\text{-bpp})D\text{-aa}]^{n+}$ ($n = 0$ ou 1), par le fit des courbes de titrage.

Malgré le fait que le système $Cu(II) : bpp$ ne peut pas créer un effet réservoir, nous avons étudié les systèmes équimolaires $Cu(II) : (S,S)\text{-bpp} : aa$ ($aa : Phe, Ala, Val, Pro, o\text{-hbAla}$). Les objectifs de ce travail étaient d'étudier l'influence du substituant phénol de l'amine de l'ohbal sur la stéréosélectivité et la stabilité des complexes $[Cu((S,S)\text{-bpp})o\text{-hbAla}]$, de mettre en évidence d'éventuelles interactions non covalentes intramoléculaires ainsi que leur influence sur la géométrie du complexe hétéroleptique et enfin de déterminer si une reconnaissance chirale des acides α -aminés était possible par le complexe $[Cu((S,S)\text{-bpp})H_2O]^{2+}$. Ce travail a confirmé que les constantes de formation des complexes ternaires

$[\text{Cu}((S,S)\text{-bpp})\text{aa}]^{n+}$ sont moins élevées que celles déterminées pour d'autres systèmes mettant également en jeu des triamines comme ligand auxiliaire. Conformément à notre attente, les constantes les plus élevées ont été obtenues pour le ligand *o*-hbAla, cependant cette stabilité plus importante ne serait pas due à une coordination tridentate induisant une configuration N_4O_2 favorable à l'effet Jahn-Teller, elle serait d'avantage liée à la différence de basicité des fonctions amines.

La stéréosélectivité de formation des complexes diastéréoisomères de l'*o*-hbAla qui est régie par le mode de coordination de l'acide α -aminé montre que celui-ci est en fait bidentate. On propose qu'il se coordine au métal par l'atome d'azote de l'amine primaire et par l'un des oxygènes de sa fonction carboxylique de façon à permettre un empilement de cycles aromatiques. Ces liaisons non covalentes seraient alors à l'origine de la structure du complexe, de sa stabilité et de la stéréosélectivité.

Pour les autres acides α -aminés, le $[\text{Cu}((S,S)\text{-bpp})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ ne permet la reconnaissance chirale que des énantiomères du Phe, dont le radical est le plus encombré. Elle favorise l'énantiomère L et correspond à la coordination de la fonction amine en trans du ligand bpp et à la position apicale de la fonction carboxylique.

La stéréosélectivité de formation des complexes $[\text{Ni}(\text{bpp})_2]^{2+}$ étant très élevée nous avons choisi d'étudier les complexes hétéroleptiques $[\text{Ni}((S,S)\text{-bpp})(\text{aa})(\text{H}_2\text{O})_n]^{n+}$ ($n = 0$ ou 1). Par l'étude préliminaire des complexes $[\text{Ni}(\text{meso-bpp})(\text{aa})(\text{H}_2\text{O})_n]^{n+}$ (aa : Phe, Ser, His, histamine, *o*-hbAla et *o*-hbVal) nous avons pu mettre en évidence que ceux-ci se formaient lentement et que leurs constantes de formation nettement plus élevées que celles du Cu(II) dépendaient de leur mode de coordination qui ont pu être étayés par spectrophotométrie, dichroïsme circulaire, cristallographie aux RX et par comparaison des constantes de formation. Nous avons proposé pour les *o*-hbAla une coordination tridentate.

A partir de ces résultats nous avons décidé d'étudier en particulier les complexes $[\text{Ni}((S,S)\text{-bpp})(\text{o-hbAla})]$. Une stéréosélectivité de coordination des *o*-hbAla au complexe $[\text{Ni}((S,S)\text{-bpp})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ en faveur de l'énantiomère L a été mise en évidence. Elle confirme la coordination tridentate de l'*o*-hbAla. Par contre pour les énantiomères de l'*o*-hbVal une plus faible stéréosélectivité est déterminée. Nous avons proposé d'expliquer ce résultat par la différence d'encombrement des deux acides α -aminés. Dans ce cas particulier, l'augmentation des contraintes stériques limite la coordination du ligand et la stéréosélectivité.

La troisième étape de l'étude a pour objectif de confirmer la possibilité d'une stéréosélectivité de l'hydrolyse des esters d'acides α -aminés par le système métal-ligand auxiliaire et de mettre en évidence l'accélération ou la catalyse créée par ce système. Une cinétique de la réaction en absence et en présence du complexe $[M(\text{ligand auxiliaire})]$ est alors proposée. Cette étude ne s'effectue que si une stéréosélectivité de coordination de l'acide α -aminé au complexe $[M(\text{ligand auxiliaire})]$ a pu être mise en évidence.

Elle précède les tests d'amplification asymétrique.

Ces deux dernières étapes n'ont pas pu être effectuées lors de ce travail, par manque de temps. Seule l'étude de l'hydrolyse des esters méthyliques de la Val et de l'Ala a été réalisée en présence du $\text{rac-}[Cu(\text{bpp})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ et une très faible accélération a été démontrée.

Il est possible de penser que le complexe $[Ni((S,S)\text{-bpp})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ conduira à une accélération plus nette, si on fait l'hypothèse que l'état de transition qu'il créera sera plus stable que celui du au complexe de $Cu(II)$.

Ce travail propose, pour la première fois, une méthodologie pour déterminer si un système métal-ligand auxiliaire choisi peut conduire à un effet d'amplification asymétrique au cours d'une réaction ciblée.

Il met en évidence que les stéréosélectivités de formation des complexes homoleptiques ML_2 et hétéroleptiques MLS (S : substrat) dépendent des propriétés structurales du ligand auxiliaire, de la configuration électronique du cation métallique qui induit la géométrie du complexe, de l'encombrement et des possibilités de modes de coordination du substrat et aussi des éventuelles interactions non liantes entre le substrat et le ligand auxiliaire.

Sur la base de ce travail, il sera possible d'envisager d'autres études, la première aura pour finalité d'atteindre l'objectif initial de ce sujet, les autres exploiteront les résultats obtenus pour les systèmes M^{2+} : semicorrine avec d'autres réactions que celle de l'hydrolyse des esters des acides α -aminés.

5. BIBLIOGRAPHIE

- [1] Vollhardt, Schore, *Traité de chimie organique*, De Boeck-Wesmael, Bruxelles, 1995.
- [2] M.J.Burk, *Acc.Chem.Res.*, 2000, 33, 363.
- [3] (a) W.S.Knowles, M.J.Sabacky, M.J. *Catalytic Asymmetric Hydrogenation employing a Soluble, Optically Active, Rhodium Complex*. *Chem. Commun.* 1968,1445. (b) B.D.Vineyard, W.S.Knowles, M.J.Sabacky, G.L.Backaman, D.J.Weinhauff, *J.Am.Chem.Soc.*, 1977, 99, 5946. (c) W.S.Knowles, *Acc.Chem.Res.*, 1983, 16,106.
- [4] L.Norner, H.Siegel, N.Büthe, *Angew. Chem.*, 1968, 80, 1034.
- [5] N.B.Kagan, T.P.Dang, *J.Am.Chem.Soc.*, 1972, 94, 6429.
- [6] (a) K.B.Sharpless, *Org.Chem.*, 1989, 2, 255. (b) P.Ho, K.B.Sharpless, *Org.Chem.*,1988, 1, 13.
- [7] (a) M.Yamakawa, R.Noyori, *Organometallics*, 1992, 11, 3167. (b) N.Noyori, *CHEMTECH*, 1992, 22, 360. (c) D .William, M. Kitamura, R.Noyori, *Tetrahedron*, 1991, 2, 543. (d) T .Ohta, H.Takaya, R.Noyori, *Tetrahedron Lett.*, 1990, 31, 7189. (e) R.Noyori, H.Takaya, *Acc. Chem. Res.*, 1990, 23, 345. (f) R.Noyori, *Science*, 1990, 248, 1194. (g) R .Noyori, M.Suzuki, *Org. Chem.*, 1990, 3, 173.
- [8] (a) A.Pfaltz, *Chimia*, 2001, 55, 704. (b) *Acc. Chem. Res.*, special issue on catalytic asymmetric synthesis, 2000, 33.
- [9] (a) D.Guillaneux, S.H.Zhao, O.Samuel, D.Rainford, N.B.Kagan, *J.Am.Chem.Soc.*,1994,116, 9430. (b) C.Girard, N.B.Kagan, *Angew.Chem.Int. ed. Engl.*, 1998, 37, 3088.
- [10] K.Mikami, M.Terada.,*Tetrahedron*, 1992, 48,5671.
- [11] A.Horeau, J.P.Guetté, *Tetrahedron*, 1974, 30, 1923.
- [12] A.Horeau, *Tetrahedron Lett.*, 1969, 36, 3121.
- [13] N. Wynberg, B. Feringa., *Tetrahedron*, 1976, 32, 2831.
- [14] (a) N.Oguni, Y.Matsuda, T.Kaneko, *J.Am.Chem.Soc.*, 1988,110, 7877; (b) M.Nayashi, T.Matsuda, N.Oguni. *J.Chem.Soc., Perkin Trans.*,1, 1992, 3135.
- [15] (a) N.Kitamura, S.Okada, S.Suga, R.Noyori, *J.Am.Chem.Soc.*, 1989, 111, 4028-4036. (b) R.Noyori, M.Kitamura, *Angew.Chem. Int. Ed. Engl.*, 1991, 30, 49.
- [16] N.Iwasawa, Y.Nayashi, N.Sakurai, K. Narasaka, *Chem.Lett.*,1989, 1581.

- [17] (a) M.Terada, K.Mikami, T.Nakai, *J.Chem.Soc., Chem. Commun.*, 1990, 1623. (b) K.Mikami, M.Terada, S.Narisawa, T.Nakai, T.Syntlett, 1992, 255. (d) M.Terada, K.Mikami, *J.Chem.Soc., Chem.Commun.*, 1994, 833. (e) K.Mikami, Y.Motoyama, M.Terada, *Inorg. Chim. Acta*, 1994,222, 71.
- [18] (a) C.Bolm, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1991, 2, 701. (b) C.Bolm, G.Schlingloff, K.Harms, *Chem.Bee.*, 1992, 125, 1191. (c) C.Bolm, M.Ewald, M.Felder, *Chem.Ber.*, 1992, 125, 1205. (d) C.Bolm, J.Müller., G.Schlingloff, M.Zehnder, M.Neuburger, *J.Chem. Soc., Chem.Commun.*, 1993, 182.
- [19] S.Kanemasa, Y.Oderaotoshi, S.Sakaguchi, H.Yamamoto, J.Tanaka, E.Wada, D.P.Curran, *J.Am.Chem.Soc.*,1998, 120, 3074.
- [20] K.Tanaka, J.Matsui, Y.Kawabata, H.Suzuki; A.Wanatabe, *J. Chem.Soc., Chem. Commun.*, 1991, 1632.
- [21] (a) B.E.Rossiter, G.Miao, N.M. Swingle, N.Eguchi, A.E.Hernandez, R.G.Patterson, *Tetrahedron: Assymetry*, 1992, 2, 231; (b) H.Sasai; T.Suzuki, Itoh, M.Shibasaki, *Tetrahedron Lett.*, 1993, 34, 851; (c) N.Kotmasu, M.Hashizume, T.Sugita, S. Uemura. *J.Org.Chem.*, 1993, 58, 4529.; (d) G. E. Heck, D.Krishnamurphy, M.C.Grier, *J.Org.Chem.*, 1993, 58, 6543. (e) D.A.Evans, S.G.Nelson, M.R.Cagné, A.R.Muci, *J.Am.Chem.Soc.*, 1993, 115, 9800; (f) Q.L.Zhou, A.Pfaltz., *Tetrahedron*, 1994, 50, 4467; (g) R.W.Barnhart, X.Wang, P.Noheda, S.H.Bergens, J.Wheelan, B.Boarnich, *Tetrahedron*, 1994, 50, 4335.
- [22] (a) A.H.M. de Vries, J.F.G.A. Jansen, B.L. Feringa, *Tetrahedron*, 1994, 50, 4479; (b) J.W. Faller, J.Parr, *J.Am.Chem.Soc.*, 1993, 115, 804.
- [23] M.Kitamura, S.Suga, R.Noyori, *J.Am.Chem.Soc.*, 1998, 120, 9800.
- [24] (a) H.B.Kagan, *Syntlett*, 2001, 880. (b) H.B.Kagan., *Adv. Synth. Cat.*, 2001, 343, 227. (c) T.Ohga, S.Umeda, Y.Kwanami, *Tetrahedron*, 2001, 57, 4825.
- [25] (a) C.Girard, H.B.Kagan, *Angew. Chem. Int. Ed.Engl.*, 1988, 37, 2922; (b) H.B.Kagan, C.Girard, D.Guillaneux, D.Rainford, O.Samuel, S.Y Zhang, S. Zhao, *Acta Chem. Scand.*, 1996, 30, 345; (c) M.Avalos, R.Babiano, P.Cintas, J.L.Jimenez, J.C.Palacios, *Tetrahedron Asymmetry*, 1997, 8, 2997.
- [26] K.Mikami, M.Terada, T.Korenaga, Y.Matsumoto, M.Ueki, R.Angelaud, *Angew. Chem. Int. Ed.Engl.*, 2000, 39, 3532.

- [27] (a) J.M. Brown, P.J. Maddox, *Chirality*, 1991, 3, 345; (b) K. Maruoka, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, 111, 789. (c) N.W. Alcock, J.M. Brown, P.J. Maddox, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1986, 1532. (d) K. Maruoka, T. Itoh, T. Shirasaka, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, 110, 310
- [28] (a) R. Sablong, J.A. Osborn, J.W. Faller, *J. Org. Chem.*, 1997, 62, 65. (b) J.W. Faller, X. Liu, *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37, 3449. (c) J.W. Faller, D.W.I. Sams, X. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, 118, 1217. (d) J.W. Faller, M. Tokunaga, *Tetrahedron Lett.*, 1993, 34, 7359. (e) J.W. Faller, J. Parr, *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, 115, 804.
- [29] D.G. Blackmond, *Acc. Chem. Res.*, 2000, 33, 402.
- [30] N. Oguni, Y. Matsuda, T. Kaneko, *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, 110, 7877.
- [31] C. Puchot, D. Samuel, E. Duñal, S. Zhao, C. Agami, H.B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, 108, 2353.
- [32] M.G. Finn, K.B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, 113, 113.
- [33] C. Bolm, K. Muniz, J.P. Hildebrand, *Org. Lett.*, 1999, 1, 491.
- [34] D.G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, 119, 12934; (b) D.G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, 120, 13349; (d) D.G. Blackmond, T. Rosner, T. Neugebauer, M.T. Reetz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1999, 38, 2196.
- [35] H. Wynberg, *Chimia*, 1989, 43, 150.
- [36] (a) A.H. Alberts, H. Wynberg, *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, 111, 7265; (b) A.H. Alberts, H. Wynberg, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1990, 453.
- [37] (a) K. Soai, S. Niwa, H. Hori, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1990, 982; (b) K. Soai, T. Hayase, C. Shimada, K. Isobe, *Tetrahedron Asymmetry*, 1994, 5, 789.
- [38] H. Danda, H. Nishikawa, K. Otaka, *J. Org. Chem.*, 1991, 56, 6740.
- [39] B. Schmidt, D. Seebach, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1991, 30.
- [40] D. Seebach, R. Amstutz, J.D. Dunitz, *Helv. Chim. Acta*, 1981, 64, 2622.
- [41] J.A. Dale, D.L. Dull, H.S. Mosher, *J. Org. Chem.*, 1969, 34, 2543.
- [42] B.G. Blackmond, C.R. McMillan, S. Ranrdeehul, A. Schorm, J.M. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, 123, 10103.
- [43] T. Shibata, J. Yamamoto, N. Matsumoto, S. Yonekubo, S. Osanai, K. Soai, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, 120, 12157.
- [44] K. Soai, T. Shibata, I. Sato, *Acc. Chem. Res.*, 2000, 33, 382.

- [45] (a) O.Buchardt, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1974, 13, 179. (b) H.Rau., *Chem. Rev.*, 1983, 83, 535. (c) N.P.M.Huck, W.F.Jager, B. de Lange, B.L.Feringa, *Science*, 1996, 273, 1686. (d) J.Bailey, A.Chrysostomou, J.H.Hough, T.M.Gledhill, A.McCall, S.Clark, F.Menard, M.Tamura, *Science*, 1998, 281, 672.
- [46] (a) M.Avalos, R.Babiano, P.Cintas, J.L.Jimenez, J.C.Palacios, L.D.Barron, *Chem. Rev.*, 1998, 98, 2391. (b) S.F.Mason, G.E.Tranter, *Chem. Phys. Lett.*, 1983, 94, 34. (c) S.F.Mason, G.E.Tranter, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1983, 117.
- [47] (a) P.R.Kavarnanek, W.A.Bonner, *J. Am. Chem. Soc.*, 1977, 99, 44. (b) J.K.Soi, S.Osanai, K.Kadowaki, S. Yonekubo, T.Shibata, I.Sato, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, 121, 11 235.
- [48] J.K.Whitecell, *Chem.Rev.*, 1989, 89, 1581.
- [49] R.W.Hay, L.J.Porter, *J.Chem.Soc., A*, 1968, 127.
- [50] D.A.Duckinkam, D.M.Foster, A.M.Sargeson, *J.Am.Chem.Soc.*, 1969, 91, 3451.
- [51] E.Baraniak, D.A.Duckingham, C.R.Clark, B.H.Moynihan, A.M.Sargeson, *Inorg.Chem.*, 1986, 25, 3466.
- [52] D.Tschudin, A.Riesen, T.A.Kaden, *Helv.Chim.Acta*, 1989, 72, 131.
- [53] H.Kroll, *J.Am.Chem.Soc.*, 1952, 74, 2036.
- [54] R.W.Hay, P.J.Morris, *Metal Ions Biol.Syst.*, 1976, 5, 173
- [55] R.W.Hay, *Comprehensive Co-ordination Chemistry*, vol 6, Eds.G.Wilkinson, R.D.Gillard, J.A.Mc.Cleverty, Pergamon, Oxford, 1981.
- [54] E.C.Constable, *Metal and Ligand Reactivity*, VCH, Weinheim, New York, Basel, Cambridge, Tokyo, 1995.
- [57] C.W.Moeder, M.A.Whitener, J.A.Sowa, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, 122, 7218.
- [58] V.A.Davankov, P.R.Michell, *J. Chem. Soc., Dalton Trans*, 1972, 1012.
- [59] V.A.Davankov, S.A.Rogozhin, A.A.Kurganov, L.Ya. Zhuchkova, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, 1975, 37, 369
- [60] K.Bernauer, S.Bourqui, D.Hugi-Cleary, R.Warmuth, *Helv. Chim. Acta*, 75, 1992, 1288.
- [61] H.Fritsi, U.Leutenegger, K.Siegmann, A.Pfaltz, *Helv. Chim. Acta*, 71, 1988, 1541.
- [62] H.B.Kagan, *Asym. Synth.*, 5, 1985.
- [63] M.Gerloch, E.C.Constable, *Transition metal Chemistry*, Weinheim, New York, Basel, Cambridge, Tokyo, VCH, 1994.

- [64] Huheey, Keiter and Keiter, *Chimie Inorganique*, Paris, Bruxelles, De Boeck Université, 1996.
- [65] Y.Murakani, Y.Matsuda, K.Sakata, *J. Chem. Soc. Dalton*, 1973, 1729.
- [66] E.T.Clarke, P.J.Squattrito, P.R.Rudolph, R.J.Motekaitis, A.E.Martell, A.Clearfield, *Inorg. Chim.Acta.*, 1989, 166, 221.
- [67] M.Elder, B.R.Penfold, *J. Chem. Soc. (A)*, 1969, 2256.
- [68] Cotton, Wilkinson, *Advanced Inorganic Chemistry* (fifth edition), New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore, Wiley-Interscience, 1988.
- [69] A.T.Advani, L.D.Pettit, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1968, 303.
- [70] A.T.Advani, D.S.Barnes, L.D.Pettit, *J. Chem. Soc. A*, 1970, 2691.
- [71] K.Bernauer, *Helv. Chim. Acta*, 1989, 72, 477.
- [72] F.Gretillat, Thèse présentée à Neuchâtel, Mars 1990.
- [73] A.Paquette, *Encyclopedia of reagent for organic synthesis*, Chichester, New York, Brisbane, Toronto, Singapore, Wiley-Interscience.
- [74] Z.W.Mao, G.Liehr, R. van Eldik, *J. Am. Chem.Soc.*, 2000, 122, 4839.
- [75] Z.W.Mao, G.Liehr, R. van Eldik, *J. Chem.Soc. Dalton Trans.*, 2001, 1593.
- [76] Kimurra., *Acc. Chem. Res.*, 2001, 34, 172
- [77] C.Bazzicalupi, A.Bencini, A.Bianchi, F.Corana, V.Fusi, P.Giorgi, P.Paoli, P.Paoletti, B.Valtancoli, C.Zanchini, *Inorg. Chem.*, 1996, 35, 5540.
- [78] P.E.Kruger, G.D.Fallon, B.Moubaraki, K.J.Berry, K.S.Murray, *Inorg. Chem.*, 1995, 33, 4808.
- [79] N.Kitajima, S.Hikichi, M.Tanaka, Y.Moro-oka, *J. Am.Chem.Soc.*, 1993, 115, 5496.
- [80] A.Escuer, F.A.Mautner, E.V.Peñalda, R.Vicente, *Inorg. Chem.*, 1998, 37, 4190.
- [81] K.Bernauer, F.Gretillat, H.Stoekli-Evans, R.Warmuth, *Helv. Chim. Acta*, 76, 1993, 545.
- [82] J.H.Ritsma, *J.Royal. Nether. Chem. Soc.*, 1975, 94/7, 174.
- [83] R.B.Silverstein, C.G.Bassler, T.C.Morril, *Spectrometric identification of organic compounds*, New York, London, Sydney, Toronto, Wiley-Interscience (third edition).

- [84] A. Amone, C.J. Bier, F.A. Cotton, V.W. Day, E.E. Hazen, D.C. Richardson, A. Yonath, J. Biol. Chem., 1971, 246, 2302.
- [85] O. Yamauchi, T. Sakurai, A. Nakahara, J. Am. Chem. Soc., 1979, 101, 4164.
- [86] A. Gergely, Inorg. Chim. Acta., 1981, 56, 275.
- [87] M.S. Mohan, D. Danorof, E.H. Abbot, Inorg. Chem., 1983, 22, 714
- [88] G. Brookes, L.D. Pettit, J. Chem. Soc. Dalton Trans., 1977, 1918.
- [89] G. Brookes, L.D. Pettit, J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1974, 813.
- [90] O. Yamauchi, A. Odani, Inorg. Chim. Acta., 1985, 100, 165.
- [91] F.W. Wilson, R.B. Martin, Inorg. Chem., 1971, 10, 1197.
- [92] (a) O. Yamauchi, J. Mol. Catal., 1984, 23, 255. (b) O. Yamauchi, Y. Nakao, A. Nakahara, Bull. Chem. Soc. Jpn., 1975, 48, 2572. (c) T. Sakurai, O. Yamauchi, A. Nakahara, Bull. Chem. Soc. Jpn., 1976, 49, 169. (d) T. Sakurai, O. Yamauchi, A. Nakahara, Bull. Chem. Soc. Jpn., 1976, 49, 1579. (e) O. Yamauchi, A. Odani, J. Am. Chem. Soc., 1981, 103, 391.
- [93] O. Yamauchi, T. Sakurai, A. Nakahara, J. Am. Chem. Soc., 1979, 101, 4164.
- [94] R.B. Gómez-Coca, L.E. Kapinos, A. Holí, R.A. Vilaplac, F. Gonzalez-Vilchez, H. Sigel, J. Inorg. Biochem, 2000, 84, 39.
- [95] B.D. Fisher, H. Sigel, J. Am. Chem. Soc., 1980, 2998.
- [96] L.D. Pettit, R.J.W. Hefford, Met. Ions. Biol. Syst., 1979, 9, 173.
- [97] G. Borghesani, F. Pulidori, M. Remelli, J. Chem. Soc. Dalton Trans., 1990, 2095.
- [98] V.A. Davankov, S.V. Rogozhin, Doklady. Akad. Nauk. S.S.R., 1970, 193, 94.
- [99] F. Ballavalle, G. Folesani, Helv. Chim. Acta, 77, 1994, 1623.
- [100] R.V. Znyder, R.J. Angelici, R.E. Meck, J. Am. Chem. Soc., 1972, 94, 2660.
- [101] G. Galaverna, R. Corradini, E. de Murrari, A. Dorsena, R. Marchelli, J. Chromatogra., 1993, 657, 43.
- [102] V.A. Davankov, A.A. Kurganov, Chromatographia, 1983, 17, 686.
- [103] K. Bernauer, Topics in current chemistry, 65, 1976, Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag.

- [104] A.E.Martell, R.M.Smith, *Critical stability constants, vol 1: amino acids*, New York, London, Plenum Press
- [105] S.Narasimhan, S.Swarnalakshmi, R.Balahumar, S.Velmathi, *Syn. Lett.*, 12, 1998, 1321.
- [106] J.Jursik, R.D.Archer, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 1995, 60(12), 2097.

Analyse cristallographique par rayons X des complexes $[M(II)(1a)_2](M: Ni, Pd)$.

	1 (mélange racémique)	2 (optiquement pur)	3
Empirical formula	C ₂₉ H ₃₀ N ₆ NiO ₉ C ₂₈ H ₃₂ N ₆ NiO ₈ CH ₂ OH	C ₂₈ H ₃₂ N ₆ HiO ₈	C ₂₈ H ₃₂ N ₆ O ₈ Pd
M _r	671.35	639.31	687.00
Crystal colour, shape	Green rod	Green rod	Orange block
Crystal system	Trichinic	Orthorombic	Monoclinic
Space group	P-1	P ₂ ₁ 2 ₁ 2 ₁	P ₂ ₁
Z	2	8	4
D _c [g/cm ³]	1.483	1.437	1.581
Linear absorption coefficient μ (MoK α)(cm ⁻¹)	0.710	0.716	0.704
Crystal dimensions [mm]	0.40 x 0.25 x 0.15	0.40 x 0.10 x 0.08	0.25x0.25x0.27
θ range [°]	2.22-25.89	1.75-22.34	2.08-25.82
a [Å]	10.212(18)	11.6605(5)	12.0546(7)
b [Å]	11.9307(10)	12.1480(4)	16.6754(14)
c [Å]	13.9084(11)	41.7181(4)	14.3617(9)
α [°]	70.689(9)	90	90
β [°]	69.992(9)	90	90.537(7)
γ [°]	83.016(9)	90	90
V [Å ³]	1502.4(2)	5909.4(3)	2886.8(3)
Scan mode	Phi oscillation	Phi oscillation	Phi oscillation
$2\theta_{max}$ [°]	52.1	52.1	52.1
h,k,l Range	$\pm 12, \pm 14, \pm 17$	$-12/+10, -12/+11,$ ± 44	$\pm 14, \pm 20, \pm 17$
No. of reference reflections and variation [%]	0 0%	0 0%	0 0%
No. reflection measured	11838	15073	22179
No. unique reflections	4384	4679	8608
No. of reflections used in refinement	5451	7189	10586
X in [D \rightarrow o(1)]	1		1
No. parameters refined	546	784	775
R	0.0299	0.0327	0.0448
wR	0.0753	0.0536	0.1013
K in $w = 1/\sigma^2(F_o) + k(F_o)^2$	0.961	0.688	0.997
Max shift/sigma ratio	0.001	0.004	0.001
Residual density, Max[e/Å ³]	0.476	0.270	0.878
Min [e/Å ³]	-0.482	-0.329	-0.814

Analyse cristallographique par rayons X des complexes [Zn(1a)₂]

	4 (optiquement pur)	5 (mélange racémique)
Empirical formula	C ₂₈ H ₃₂ N ₆ O ₈ Zn	C _{28.05} H ₃₆ N ₆ O _{8.05} Zn C ₂₈ H ₃₄ N ₆ O ₈ .Zn 0.9CH ₃ OH
M _r	643.97	645.97
Crystal colour, shape	Colourless plate	Pale pink rod
Crystal system	Orthorhombic	Monoclinic
Space group	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	C 2/c
Z	4	4
D _x [g/cm ³]	1.470	1.391
Linear absorption coefficient μ (MoKα) [cm ⁻¹]	0.902	1.576
Crystal dimensions [mm]	0.40 × 0.40 × 0.10	0.46 × 0.27 × 0.23
θ range [°]	1.89–25.94	4.52–39.68
a [Å]	11.7520(8)	11.739(5)
b [Å]	13.0226(10)	19.557(5)
c [Å]	19.0682(13)	14.446(15)
α [°]	90	90
β [°]	90	107.032(5)
γ [°]	90	90
V [Å ³]	2918.2(4)	3171.0(19)
Scan mode	Phi oscillation	2θ/ω
2θ _{max} [°]	52.1	125
h,k,l Range	±14, ±15, ±23	±13, -6/+21, ±16
No. of reference reflections and variation (%)	0 0%	2 1%
No. reflection measured	22901	4635
No. unique reflections	4401	2218
No. of reflections used in refinement	3664	2332
X in [D _{calc} (h)]	1.5	
No. parameters refined	513	250
R	0.0350	0.0459
wR	0.0775	0.1568
K in w = 1/σ ² (F _o) + k(F _c) ²	0.876	1.208
Max shift/sigma ratio	0.001	0.001
Residual density: Max [e/Å ³]	0.586	0.706
Min [e/Å ³]	-0.587	-0.241

Analyse cristallographique par rayons X du complexe [Ni(meso-bpp)(histamine)Cl](ClO₄)

	6
Empirical formula	C ₁₈ H ₂₉ Cl ₂ N ₆ Ni O ₄ .50 C ₁₈ H ₂₈ Cl ₂ N ₆ Ni O ₄ 0.5H ₂ O
M _r	531.08
Crystal colour, shape	Pale purple block
Crystal system	Monoclinic
Space group	P 2 ₁ /n
Z	4
D _c [g/cm ³]	1.580
Linear absorption coefficient μ (MoK _α) [cm ⁻¹]	1.149
Crystal dimensions (mm)	0.40x0.40x0.30
θ range [°]	2.25-25.91
a [Å]	12.9342(13)
b [Å]	11.2149(7)
c [Å]	15.8660(15)
α [°]	90
β [°]	103.990(11)
γ [°]	90
V [Å ³]	2233.2(3)
Scan mode	Phi oscillation
2θ _{max} [°]	53.3
h,k,l Range	±15, ±13, ±19
No. of reference reflections and variation [%]	0 0%
No. reflection measured	16902
No. unique reflections	4306
No. of reflections used in refinement	4306
X in [D ₂ σ(1)]	1.5
No. parameters refined	425
R	0.0327
wR	0.0879
K in w-1=σ ² (F _o) + k(F _c) ²	1.001
Max shift/sigma ratio	0.000
Residual density:	0.812
Max [e/ Å ³]	
Min [e/ Å ³]	-0.707